ARCHIVES ROUMAINES
DE PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE
ET DE MICROBIOLOGIE

TOME VII *N° 3* *SEPTEMBRE 1934*

MÉMOIRES ORIGINAUX

SUR LES LÉSIONS PRODUITES PAR LES MICROBES ASSOCIÉS AU GOUDRON ET A D'AUTRES IRRITANTS CHIMIQUES

(I. — *Lésions de début*)

par

G. MAGHERU, E.-C. CRACIUN et Al. URSU

On a entrepris de nombreuses expériences en vue de la recherche d'un agent spécifique, primaire et exclusif du cancer. Par contre, on en a fait peu ou prou sur le rôle adjuvant possible des microbes ordinaires. Et pourtant, d'après les observations cliniques, ce côté du problème du cancer mériterait peut-être une attention autrement suivie, car la sagacité des cliniciens a décelé, depuis longtemps, des relations souvent étroites entre l'apparition du cancer et une infection chronique à microbes connus.

Pour le moment du moins, cette question ne saurait être abordée que sur le terrain expérimental, dont l'étendue et l'importance augmentent d'ailleurs sans cesse. Car, même sans avoir apporté une solution définitive étiologique, il faut bien reconnaître que la cancérologie expérimentale a le mérite d'avoir amassé toute une foule d'observations très précieuses sur la

pathogénie, sur le devenir, sur les conditions qui favorisent soit l'éclosion, soit la progression du cancer.

La cancérologie expérimentale tire son origine de la théorie cellulaire et irritative que l'on doit à VIRCHOW. Cet auteur distinguait deux ordres de facteurs : d'un côté, le terrain, c'est-à-dire le groupe des facteurs endogènes, et d'autre côté, le groupe des facteurs exogènes, lesquels ont fait chacun l'objet de nombreuses investigations, dont les résultats sont considérables et par leur nombre et par leur importance. On peut dire qu'à l'heure actuelle, la conception pathogénique du cancer est plus largement étayée sur les données expérimentales que sur celles d'ordre clinique.

Par exemple, une notion dont la cancérologie expérimentale a montré l'importance d'une manière autrement démonstrative que la clinique, c'est celle de la pluralité des causes « cancérigènes ». Nous savons maintenant qu'il est possible de produire des vrais cancers (G. ROUSSY), en suivant des procédures essentiellement différentes. Dans certains cas, il s'agit d'agents purement physiques, agissant isolément, comme les rayons X (PIERRE-MARIE, JEAN CLUNET & RAULOT LAPOINTE, en 1910; BRUNO BLOCH, en 1923; GÖBEL & GÉRARD, en 1925), le radium (LAZARUS-BARLOW, en 1918; DALLS, en 1926), ou la simple irritation mécanique (KOZAMA, en 1923; LEITCH, en 1924). D'autres fois, il s'agissait d'agents parasitaires (FIBIGER, en 1913; BULLOCK, ROHDENBURG & CURTIS, en 1920, basés sur des observations plus anciennes de BORREL). D'autres fois, enfin, il s'agissait d'agents chimiques complexes comme le goudron (YAMAGIWA et ITCHIKAWA, en 1914, chez le rat; TSUTSUI, chez la souris, en 1918), ou bien définis comme l'hydrate de soude ou l'acide chlorhydrique à 3-6 % (NARAT, en 1925, chez la souris). Mais il faut que ce soit un individu sensible, car le rat et le cobaye ne sont pas sensibles au goudron, à l'encontre du lapin et de la souris. Certaines régions cutanées sont plus sensibles que les autres, telle la région interscapulaire (ROUSSY et LEROUX), et la face interne du pavillon de l'oreille (PETIT). Et il faut que l'irritation réalise une certaine durée et intensité. Par exemple, 24 badigeonnages répartis sur deux mois produisent moins de tumeurs que s'ils sont répartis sur quatre mois; et 48 badigeonnages sont beaucoup plus efficients que 24 badigeonnages (MAISIN et DESMEDT).

Cela ne veut pas dire cependant qu'il y ait une relation tant soit fixe entre la qualité de l'agent et le résultat. En d'autres mots, il n'y a pas d'agents spécifiques pour telle ou telle espèce de tumeur expérimentale. Par exemple, le badigeonnage au goudron

peut produire chez la souris un cancer malpighien de la peau, un sarcome fuso-cellulaire du tissu sous-cutané, un cancer du poumon ou des vésicules séminales (Tsutsui, Bang, Lipschütz). De même, les tissus de la poule réagissent facilement avec la production d'un sarcome dans des conditions expérimentales assez diverses, comme l'injection d'arsenic, d'indol ou de filtrat d'un sarcome de Rous. Cela fait remarquer à Gustave Roussy que « la production d'un sarcome fuso-cellulaire par les tissus de la poule constitue la seule réponse que peuvent donner ces tissus à des substances aussi différentes que l'arsenic et l'indol, de même que l'inflammation banale est la seule réaction de l'organisme aux prises avec des agents très hétérogènes tels que le silicate de soude, le staphylocoque doré et la térébenthine ». Il faut donc admettre, avec Orth et Lubarsch, que le problème du cancer doit être conçu comme un problème d'intensité, et non de spécificité de l'irritant.

Mais si, en expérience, nous pouvons obtenir des tumeurs, lesquelles sont de tous points identiques à celles de l'homme (G. Roussy), par l'action d'un seul agent cancérigène, les choses se passent bien différemment pour la clinique, où plusieurs agents nocifs paraissent souvent avoir agi ensemble. L'auto-intoxication et la toxi-infection y participent parfois dans des proportions qu'il est pratiquement impossible à démêler, et des agents physiques, chimiques ou mécaniques peuvent y jouer un rôle éclatant.

⁂

Thème de travail. — Revenons au cancer expérimental par le goudron. Ainsi qu'elles ont été conduites, les expériences déjà faites à ce sujet ont montré, au dela de toute objection possible, que le goudron possède une pareille action sur le lapin et sur la souris. *Mais la méthodique de ces expériences n'exclut pas, avec une rigueur suffisante à notre avis, l'action théoriquement possible du microbisme latent,* si intense et particulier aux téguments, surtout chez les petits rongeurs. Certaines expériences même paraissent indiquer assez nettement l'action possible d'une infection banale surajoutée. Par exemple, Lipschütz a observé que les quatre bords d'une incision faite sur une simple plaque de pachydermie goudronneuse, chez la souris, sont devenus le siège de la néoplasie apparue environ trois semaines après la biopsie, dont la plaie ne se ferma pas, ayant dès le début produit un suintement continu. Roussy, Leroux et Peyre admettent éga-

lement une réaction du stroma à leucocytes neutrophiles où une infection est théoriquement possible, remontant au stade initial de la tumeur (1).

De toute façon, on n'a jamais essayé, à notre connaissance, *de préciser si, en dehors du goudron, il n'y aurait pas, dans la production d'un cancer expérimental des téguments, une participation du microbisme latent,* comme c'est le cas pour les tumeurs malpighiennes chez l'homme. Chez ce dernier, de pareilles tumeurs se localisent volontiers sur les téguments mal soignés, les trajets fistuleux, les conduits chroniquement infectés, et la carie dentaire, la leucoplasie syphilitique, les placards lupiques, constituent souvent un point d'appel pour la néoplasie.

On n'a pas essayé non plus de voir si *les microbes banaux sont capables ou non d'influencer la marche des lésions dues au goudron.*

Il nous a paru également plus intéressant *d'aborder l'étude parallèle de plusieurs toxiques et plusieurs microbes, et de faire emploi, non seulement d'une espèce sensible au goudron, comme le lapin, mais également d'une espèce résistante comme le rat.* Dans ce dernier cas, les lésions non-spécifiques, non-cancérigènes, sont seules à se manifester.

Et enfin, on a trop peu étudié, pensons-nous, les lésions extra-cutanées du goudron, dont l'action générale est indubitable (Roussy, Leroux & Payre; Maisin; Craciun & Mac Cordock).

Nous nous sommes justement proposé d'examiner ces différents points et, pour ce faire, dans la présente partie de notre travail, nous avons tâché de connaître et *d'éliminer tout d'abord les lésions banales, purement toxiques et non cancérigènes, produites par le goudron comme par n'importe quel autre toxique.* De pareilles lésions s'installent rapidement et évoluent de même. Ce n'est que pour une action de plus longue durée du goudron qu'il faut s'attendre à un effet cancérigène proprement dit, comme l'ont démontré les recherches entreprises et trop vite abandonnées par Hanau, que les auteurs japonais ont menées à

(1) Pour d'autres cancers expérimentaux, l'action du microbisme latent a été formellement niée. Ce sont surtout les partisans de la théorie parasitaire qui sont de cet avis.

Suivant les observations de Fibiger, il n'y a pas de proportionnalité, ni même de corrélation, entre l'intensité ou la présence des lésions inflammatoires et l'apparition du cancer spiroptérien de l'estomac du rat. » Pour cet auteur, le cancer est ici une « complication autonome et indépendante de la simple prolifération épithéliale hyperplasique ou papillomateuse, dont il ne représente nullement l'aboutissant ».

bon port, détaillées et précisées ensuite par de nombreux auteurs tant en Europe qu'en Amérique du Nord.

Nous avons attaché notre attention surtout aux différences quantitatives et qualitatives entre les lésions causées par des agents multiples, prenant comme témoin celles que chacun des agents employés peut produire isolément.

*
**

Avant d'exposer les résultats que nous avons obtenus, il est nécessaire de passer rapidement en revue les principales notions que nous possédons aujourd'hui sur la MORPHOLOGIE ET SUR LA MORPHOGÉNÈSE DU CANCER EXPÉRIMENTAL PAR LE GOUDRON, ainsi que sur les autres lésions dues à cette substance. Nous verrons, par ce simple résumé, que l'action du goudron est beaucoup plus étendue et plus complexe que l'on serait tenté de l'admettre au premier abord.

Après avoir examiné les lésions de la peau, nous passerons à celles présentées par d'autres tissus et aux modifications de l'état général. Il s'agit donc vraiment d'une irritation embrassant tout l'organisme, même si l'intensité maxima est atteinte au niveau de la peau. D'ailleurs, si on applique le goudron par une autre voie, et d'après les conditions d'application, l'effet peut varier notablement. Le cancer par le goudron n'est pas forcément un cancer cutané, de même qu'il ne représente pas l'aboutissant nécessaire d'une irritation par cet agent, même chez un animal sensible et avec une durée suffisante. Tout dépend de la voie d'administration et aussi des qualités physiques de la solution de goudron.

I. — LÉSIONS EXPÉRIMENTALES DE LA PEAU DUES AU GOUDRON. — Les lésions de la peau sont de beaucoup les mieux connues aujourd'hui parmi celles que peut engendrer le goudron, et nous en ferons un bref exposé d'après les observations de FIBIGER et BANG, ICHIKAWA & BAUM, LIPSCHÜTZ, DEELMAN; ROUSSY, LEROUX & PEYRE; MÉNÉTRIER, PEYRON & SURMONT; DÖDERLEIN, HALBERSTÆDTER.

Des biopsies sériées permettent de suivre en détail : a) *la dermatite goudronneuse* d'abord; b) *l'hyperplasie bénigne* ensuite, et, finalement, c) *le cancer*. Si nous nous rapportons aux lésions visibles, on peut considérer une période de latence qui dure jusqu'à l'apparition des « verrues », des petits papillomes, et

une deuxième période, lorsque la néoplasie bénigne se transforme en néoplasie maligne. Les auteurs japonais ont insisté tout spécialement sur l'importance de ces étapes.

a) La première lésion consiste en une hyperkératose (Fibiger et Bang), une pachydermie (Lipschütz, 1922). Les cellules basales prolifèrent par îlots et se dissocient. Il en résulte des plages d'acanthose.

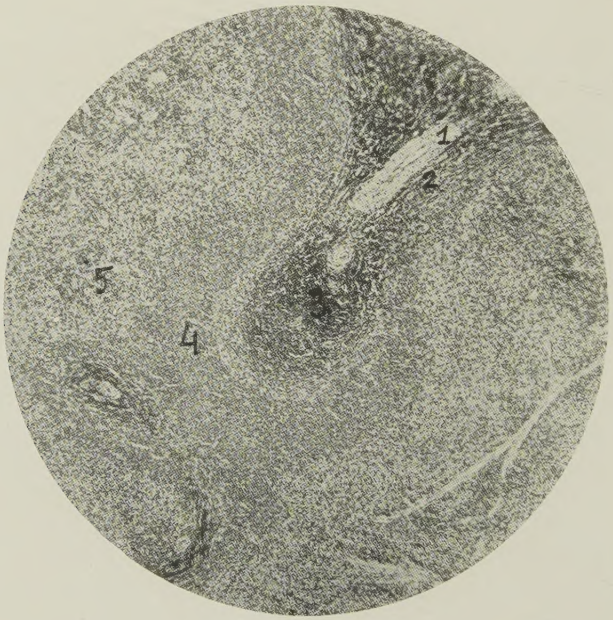

Fig. 1. — R. 1; rate normale : *1*, artériole, avec : *2*, gaine lymphatique ; *3*, corpuscule de Malpighi; *4*, zone marginale péri-folliculaire; *5*, pulpe rouge.

Plus tard s'installe l'alopécie, car les follicules pileux ne régénèrent plus les poils (Dreifus et Bloch). La peau devient rugueuse, pleine de rhagades.

Les lésions les plus précoces peuvent se trouver soit au niveau de l'épiderme proprement dit, soit, d'après Bang; Ménétrier, Peyron & Surmont, au niveau du collet des bulbes pileux; parfois, il est difficile de préciser où sont les lésions les plus précoces. Il s'agit, dans tous ces cas, d'une dyskératose avec atypies nucléaires assez nettes comme taille et chromicité (Bloch),

les lésions les plus anciennes étant localisées au niveau de la couche basale (Möller). Bittmann, après Kappers, a insisté sur les modifications du centrosome, lequel régit normalement les divisions cellulaires. Deelman (1923) décrit, comme lésions fines, l'hyperplasie des sacs pileux (fig. 17 de son mémoire), des glandes sébacées (fig. 20) et, enfin, la croissance papillomateuse (fig. 13), laquelle peut se faire d'une manière limitée, ou plus diffuse; il

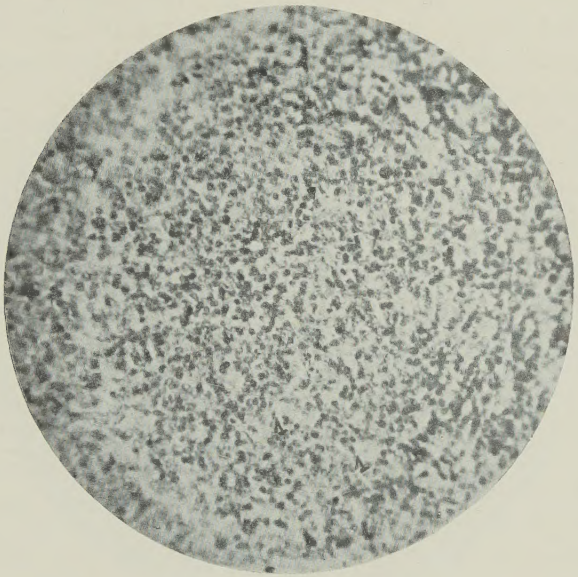

Fig. 1 *bis*. — R. 1; rate normale : follicule d'aspect normal, inactif, sans centre clair; des cellules réticulaires normales, sans fonction macrophagique, se détachent en plus clair *(1)* parmi les lymphocytes de toutes les tailles.

en résulte des cellules relativement grandes. Tout cela reste dans les limites d'une simple hypertrophie. Mais le tableau histologique peut varier d'un endroit à l'autre de la biopsie. Champy et Vasiliu rappellent que, chez la souris, les téguments ne contiennent normalement pas d'éléidine, laquelle devient abondante après badigeonnage. En même temps, les bulbes pileux entrent en prolifération et produisent des « ébauches pileuses méconnaissables » ; c'est le folliculome, qui appartient déjà au deuxième stade. Peu à peu, les cellules basales produisent des bourgeons

de cellules non-différenciées. Les mitoses passent de 2-3 ‰, taux normal, à 6 ‰ après 15 jours, et à 42 ‰ après 186 jours.

Les lésions du derme sont très nettes et assez multiples. Les fibres collagènes deviennent tuméfiées et hyalines avec forte hyperchromie pour les colorants de l'élastine (Bierich). Les fibres élastiques disparaissent graduellement. Forte vaso-dilatation, mais sans activité vasculo-formatrice; l'œdème interstitiel est très marqué, avec forte infiltration cellulaire : leucocytes neutrophiles, plasmocytes, mastocytes, lymphocytes (Itchikawa & Baum, Ménétrier & Surmont, Dreifus & Bloch). Des histiocytes y participent également et contiennent des particules de goudron et de fer (Roussy, Leroux & Peyre).

Des petites nécroses se forment sous la couche basilaire (Mertens, Deelman). La cellule fixe banale se transforme en cellule de stroma, collaborant à la nutrition et à l'évolution des cellules qui deviendront cancéreuses (Borst, Lipschütz). Ce dernier auteur y a trouvé également des lésions de liponécrose et lipogranulomatose au sens de Flemming. Il y a parfois une forte infiltration des gaines nerveuses et la malignité de la néoplasie s'affirme par des métastases ganglionnaires (Roussy, Leroux & Peyre) ou autres; ces métastases, présentes dans 25 % des cas, continuent à s'accroître même après l'extirpation de la tumeur primitive (Bang). L'action du goudron sur le tissu sous-cutané du rat, étudiée par Jorstad, se manifeste d'abord comme lésions destructives. Mais il y a, simultanément, un afflux de leucocytes et de cellules fixes situées parmi les fibres collagènes, ces dernières devenant acellulaires et hyalines. Les cellules mobilisées dégénèrent et meurent le plus souvent, surtout chez les animaux traités avec de plus fortes doses, lesquelles amènent une cachexie progressive.

Le derme réagit plus ou moins intensément : ce sont des mastocytes et des cellules à granulations brunes ou jaunâtres (Ménétrier, Peyron & Surmont); ces auteurs concluent qu'il n'y a aucune relation entre l'absorption et l'action du goudron, d'une part, et la réaction des cellules fixes ou migratrices du derme, d'autre part.

Il s'agit donc, pour l'épiderme, d'une prolifération qui devient de plus en plus atypique, montrant des images précancéreuses (Deelman, fig. 34, 37, 39), avec agrandissement inégal des cellules malpighiennes, dont les affinités chromatiques sont tout aussi variables. Les cellules basales sont les dernières à manifester ces atypies, et il s'y ajoute bientôt une prolifération vers le derme,

avec tendance à l'arrangement alvéolaire. Les vaisseaux du derme deviennent très actifs et viennent parfois s'insinuer entre les cellules épithéliales dont la cornification se fait d'une manière très irrégulière.

b) Le *papillome* ferait son apparition dans le troisième septenaire (Itchikawa & Baum), ou plus tard seulement, jusqu'à 70 jours (Möller). Comme résultat encore plus avancé, c'est la

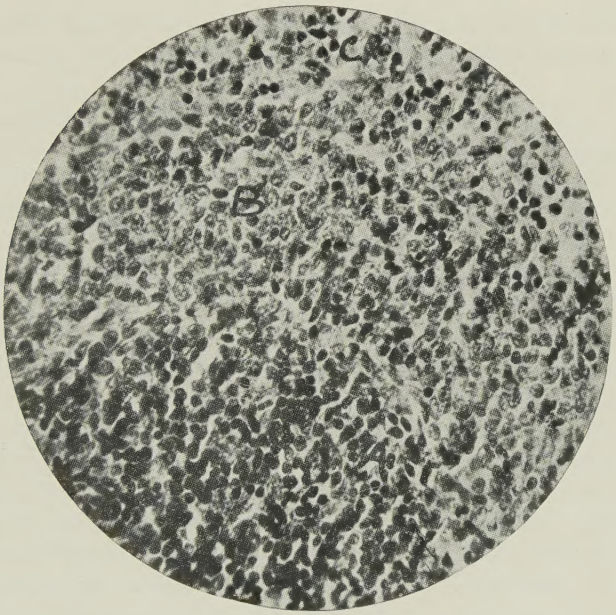

Fig. 1 *ter*. — L. 140; rate normale de lapin : *A*, follicule lymphatique; *B*, zone marginale; *C*, pulpe rouge.

prolifération dont la bénignité devient douteuse, vers le 23e jour, d'après Itchikawa et Baum.

c) Dans un troisième groupe de lésions, il s'agit du stade final, où la *néoplasie* proprement dite manifeste toutes ses particularités bien connues. Deelman a montré, d'ailleurs, que dès l'apparition des papillomes, après 10-12 semaines environ, les badigeonnages peuvent être suspendus et le cancer apparaît quand même. Deelman a étudié aussi le rôle des sacrifications.

La néoplasie proprement dite apparaît entre 35 et 45 jours

après le début, chez les lapins les plus sensibles, tandis que les moins sensibles ne le font voir que vers le 100e jour (Itchikawa & Baum). Möller obtient des résultats plus tardifs, car la prolifération profonde, atypique, ne commencerait que le 120e jour environ.

Deelman précise que le moment critique est atteint lorsque les cellules épithéliales basales commencent à proliférer par groupes. D'ailleurs, à ce stade, la transplantation des papillomes (déjà malignisés, comme biologie) peut produire un cancer au niveau de l'implantation, d'après Lipschütz. Le cancer, qui évolue ensuite, présente des caractères bien connus.

II. — Lésions extra-cutanées non-cancéreuses. — Le goudron, en tant que toxique, produit des lésions à distance. Il faut distinguer les vraies lésions à distance, celles où le goudron agit par résorption après pollution ou division fine, et les pseudo-lésions à distance. Dans ce dernier cas, le poumon et le tube digestif, en particulier, reçoivent d'importantes quantités de goudron comme souillures absorbées avec l'air ou les aliments, par léchage, etc.

Lipschütz a insisté particulièrement sur ces lésions à distance. Mertens a constaté que le goudron, appliqué sur la peau, envahit tout l'organisme, car on le trouve comme granulations dans le foie, le poumon, le rein, la rate, dans les leucocytes, ainsi que dans le sang circulant. A. Babes a étudié les lésions extra-cutanées surtout en liaison avec l'intoxication par le goudron.

Dans le foie, on a trouvé des foyers de nécrose hémorragique (Mertens, Möller), des lésions épithéliales et kupfférienes (Franco & Alfonso). La dégénérescence, plus ou moins étendue, s'accompagne parfois d'ictère et d'urobilinogène dans l'urine (Lipschütz).

Dans le rein, on a trouvé des altérations épithéliales (Lipschütz, Mertens, Möller).

Dans la rate, les mégacaryocytes sont nettement augmentés de nombre (Else Möller); on y trouve également une métaplasie myéloïde, ainsi que dans le foie ou les ganglions lymphatiques, comme réaction à l'anémie (Lipschütz).

Dans le *poumon,* forte inflammation avec formation de petits abcès (Mertens, Möller).

III. — Cancers extra-cutanés par le goudron. — On possède aujourd'hui d'assez nombreuses observations de cancers expé-

rimentaux siégeant ailleurs que sur la peau chez les petits rongeurs d'expérience.

Si on change chaque fois l'endroit badigeonné, de manière à éviter l'apparition d'une tumeur locale, tout en maintenant l'organisme sous une irritation cancérigène, celle-ci peut se manifester au niveau *des poumons,* où l'on peut trouver de 60 à 78,3 % de tumeurs primitives, selon MURPHY & STURM (1925). Leur cytologie montre bien qu'il s'agit de tumeurs pulmonaires primitives.

Chez les souris badigeonnées comme à l'ordinaire, la fréquence du cancer pulmonaire arrive à 25-29 % (y compris les métastases, FIBIGER, 1924).

L'insufflation du goudron dans les ramifications bronchiques, après trachéotomie, a produit des néoplasies primitives du poumon chez un lapin et trois cobayes (KIMURA, 1923).

Le rat n'est pas tout à fait résistant au goudron; des résultats positifs ont été obtenus par différents auteurs. Il est vrai que les premiers essais furent négatifs entre les mains de CAZIN, HANAU (1889) et, ensuite, avec BROSCH, STAHR, UELMANN & HAGEN, TEUTSCHLANDER, DEELMAN, BUSCHKE & LANGER, MÉNÉTRIER & DERVILLE, etc. Ces auteurs n'ont pu obtenir que l'alopécie, l'hypertrophie des cellules folliculaires formant des folliculomes, mais pas de vrai cancer. Pourtant, WOGLOM a enregistré deux résultats positifs de cancer cutané. De même, RUSSEL, en insérant sous la peau des petits fragments de goudron de houille. HESLY n'obtient un vrai cancer qu'après 511 jours, chez 1 rat sur 100, et Dentici, chez 1 rat sur 176! De même, l'injection intra-rectale produirait, chez 40 % des animaux, des tumeurs de la portion initiale de l'estomac avec hyperkératose maligne et ulcération (BUSCHKE & LANGER). Chez 1 rat sur 40, l'injection sous-cutanée de goudron produit, après un an, un sarcome transplantable avec cellules polymorphes, et dans un autre cas, six mois après une année de traitement, un ostéo - sarcome transplantable (RUSSELL, 1923). Le cancer malpighien de l'estomac a été observé par MÉNÉTRIER et DERVILLE; dans les expériences de MAISIN et PICARD, le goudron était associé au rouge écarlate et à la paraffine en injection intra-vésicale.

D'ailleurs, chez le rat, d'autres tissus que la peau sont susceptibles au cancer, autres que par le goudron, témoin le sarcome du foie produit par la contamination de cet animal par le cisticercus fasciolaris du chat (BORREL, REGAUD, BRIDRÉ, ROHDENBURG, HIRSCHFELD, TSUTSUI).

En injectant du goudron dans l'intestin, TEUTSCHLANDER (1919) obtient quatre fois chez le rat des épithéliomes cylindriques de l'utérus avec ou sans participation pavimenteuse.

Chez le rat pie, MÖLLER a obtenu des néoplasmes du poumon, sans aucune néoplasie cutanée, après 300 jours de badigeonnages faits 2 ou 3 fois par semaine.

Le goudron agit par voie sous-cutanée chez le lapin, comme il

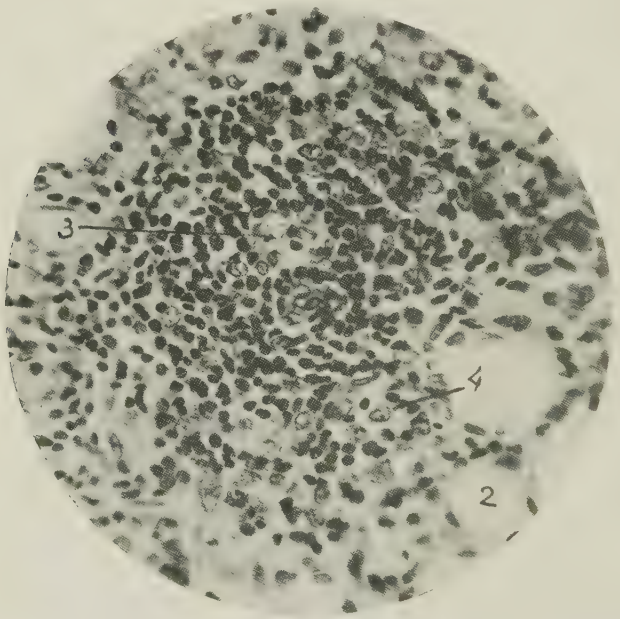

FIG. 2 et 2 *bis*. — R. (A); épiploon de rat ayant reçu 9 injections d'huile en 42 jours : *1*, vésicule adipeuse au repos; 2, vésicule avec noyaux périphériques plus nombreux : les noyaux pâles appartiennent à des cellules fixes; les noyaux foncés représentent des leucocytes, des lymphocytes, des polyblastes ; nodule interstitiel formé de macrophages *(3)*, mais surtout d'histiocytes *(4)* et de lymphocytes, ou de polyblastes d'origine lymphatique ou histiocytaire. Ce nodule est un pseudo-follicule lymphatique, d'origine inflammatoire, par sa richesse en polyblastes lymphoïdes ou histioïdes, ainsi que ses limites mal précisées et sa trame fibrillaire irrégulière.

résulte des expériences de BAYON (1912) sur l'oreille du lapin ; mais, faute de temps suffisant, les lésions n'arrivèrent pas au cancer. Mais lorsque les injections sont faites avec assez de persistance, dans le tissu mammaire, on peut obtenir chez 12,33 %

des rats, ainsi que chez les souris, un cancer glandulaire bien caractérisé (Yamagiwa, 1921). Nous reviendrons une fois sur les importantes expériences publiées dernièrement par Lacassagne (*C. R. Acad. Sc.*, 1933).

Chez la souris, des petits fragments de goudron de houille, insérés sous la peau, produisent le cancer (Russel).

IV. — Modifications de l'état général. — Le cancer du goudron, ainsi que les stades qui le précèdent, paraissent être, à

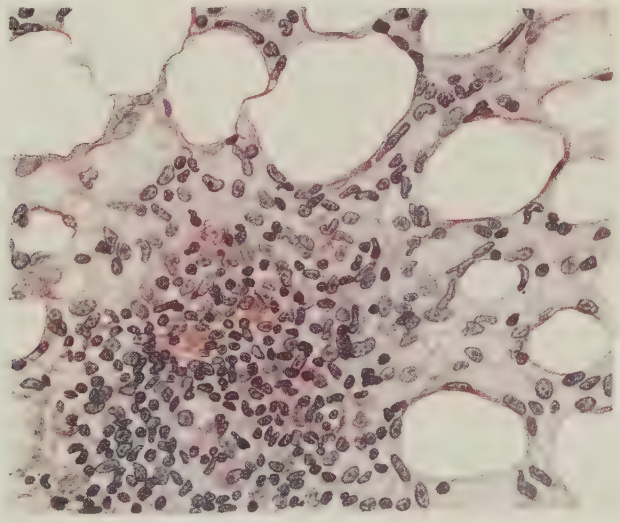

Fig. 2 bis

première vue, strictement localisés. Mais l'action du toxique ne se borne pas à ceci, car deux ordres de faits montrent que l'action du goudron est beaucoup plus étendue.

En d'autres mots, si le cancer au goudron est une lésion locale, résultat d'une action irritative au sens de Virchow, d'autres lésions et troubles coexistent, dont l'ensemble forme une maladie générale, comprenant les réactions immédiates ou tardives de tout l'organisme sous l'influence du goudron.

Une partie de ce dernier pénètre dans l'organisme, arrive au contact et produit des lésions du poumon, de la rate, du foie,

de la moelle osseuse, etc. Il s'agit d'une résorption partielle au niveau de la peau, dont les couches profondes sont envahies par les histiocytes mobilisés et par les leucocytes. Cette résorption se fait-elle par les voies lymphatiques et sanguines, ou bien les cellules migratrices y participent-elles également ? Les observations faites jusqu'à présent ne permettent pas une conclusion définie. D'autre part, il y a des particules de goudron qui pénètrent par les voies respiratoires ou digestives.

Pénétrant par ces différentes voies, le goudron provoque tôt ou tard une intoxication générale, laquelle amène une dénutrition et une anémie allant jusqu'à la cachexie, chez l'animal adulte, et jusqu'à l'arrêt de développement chez les jeunes. Les animaux badigeonnés deviennent assez tôt miséreux, d'aspect « schäbig ». Le goudron agit dans ce cas sans aucune spécificité; c'est une action toxique générale, pareille à bien d'autres.

Une autre action générale amène des modifications des humeurs. Les tissus homologues après immersion pendant un certain temps dans le goudron, acquièrent des propriétés antigéniques pour l'espèce même dont ils proviennent en produisant des précipitines. Ce phénomène pourrait participer à la production du cancer par le goudron (G. et Al. Magheru & Mihailescu). D'autre part, le plasma des lapins traités par le goudron pendant 35 à 95 jours, jusqu'à l'apparition des papillomes atypiques, contient des substances capables d'exciter la prolifération des cultures épithéliales *in vitro* (Craciun & Mac Cordock). Le plasma des lapins badigeonnés pendant le même laps de temps, mais n'ayant montré aucune réaction cutanée, n'exerce aucune influence stimulante. L'application du goudron par voie gastrique est également capable de produire de ces substances excito-formatrices. Ces expériences confirment celles de Policard et Boucharlat, de Rhoda Erdmann; ces auteurs avaient trouvé une action analogue pour le plasma des rats porteurs de tumeurs de Jensen. Mais dans le premier cas, c'était un effet spécifique du goudron, en quelque sorte spécifique pour ses propriétés stimulantes par la prolifération cellulaire *in vitro* et *in vivo*.

V. — Mode d'action du goudron. — La sensibilité ou la résistance au goudron est en fonction de l'espèce et de l'individu; mais une analyse plus poussée a montré combien important est le rôle joué par les facteurs locaux. Par exemple, l'épaisseur des téguments chez le rat serait responsable de sa résistance au goudron, d'après Woglom.

D'après Yamagiwa, seuls les lapins aux oreilles chaudes réagissent de manière positive au goudron. Les souris grises ou noires font des mélonomes, mais non les souris blanches (Lipschütz).

S'il faut admettre avec Bierich, Lipschütz, Maisin, que l'ap-

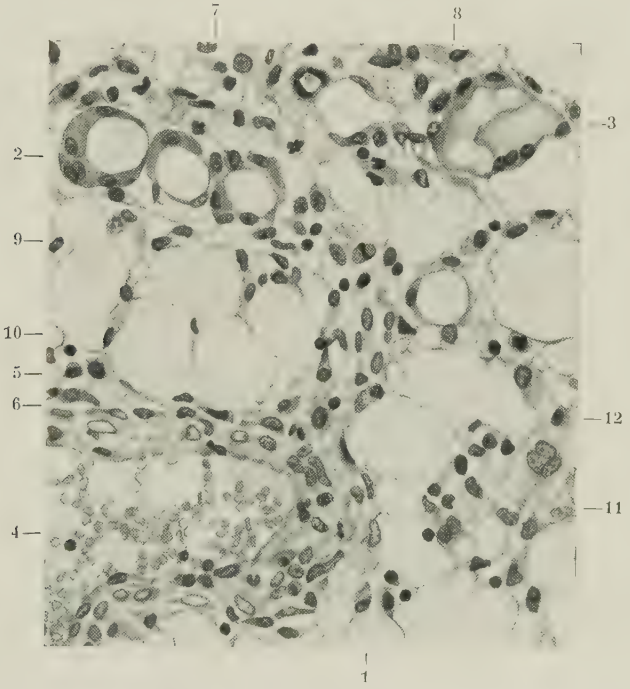

Fig. 3. — R. (O) ; traité de même : *1*, vésicule adipeuse au repos; *2*, id., avec croissants périphériques; *3*, masse syncytiale oblitérant presque tout l'espace vésiculaire; *4*, veinule avec infiltration adventitielle; *5*, histiocytes mobilisés; *6*, fibrocyte mobilisé; *7*, plasmocyte; *8*, macrophage; *9*, leucocyte polymorphe; *10*, lymphocyte; *11*, polyblaste histioïde; *12*, polyblaste lymphoïde.

parition d'une tumeur au goudron est due à la suppression d'un état d'immunité, rappelons également, avec Fibiger et Maisin, que les animaux réfractaires à la greffe peuvent faire néanmoins un cancer du goudron.

Y a-t-il des substances capables d'accélérer le développement du cancer par le goudron ? On a naturellement pensé aux sub-

stances qui agissent sur la peau. Pas d'effet avec la lanoline ou l'arsenic (Itchikawa & Baum), la cholestérine aurait une action stimulante (Eber, Klinge & Wacker). D'autres études ont été faites par Lee, Fukuda & Kinoshita; Lecloux; Boyd & Roy.

L'état local des téguments est très important pour l'apparition du cancer (Watson et Mellanby, 1930); une alimentation riche en lipides, en activant les glandes sébacées, devient une cause favorisante indirecte, tandis que les liposolvants appliqués sur la peau auraient une action inverse. Seulement, ces auteurs traitaient leurs souris par de l'huile de foie de morue. Un extrait par l'éther de pétrole, des lipides hépatiques homologues, rend la peau du rat sensible au goudron (Watson, 1931). Dans le même sens parlent les observations de Twort et Twort : la suppression des graisses naturelles protège contre le cancer, de même que les applications de lanoline ! Au contraire, Bartosek constate que le décapage à l'éther accélère la production de cancer.

Dans le même sens plaide l'action directe des agents lipotropes, produisant des régénérations plus ou moins typiques. L'éther sulfurique, par exemple, produit, dans le cristallin de la salamandre, des proliférations atypiques greffables en série (Reinke). Une bouillie de tissus embryonnaire ayant séjourné deux à trois jours dans une solution aqueuse d'éther, produisit 2 tumeurs (un sarcome et un épithéliome squirreux) sur 8 inoculations, un an après (Arikanozy). L'éther peut être remplacé par de l'hydrate de chloral. Comment agit le goudron ? D'abord par la nécrose, ensuite par une régénération exagérée, laquelle devient atypique et mène au cancer. Bullock & Rhodenburg, Champy, Jorstad, admettent que le goudron provoque d'abord une forte destruction cellulaire associée avec une régénération secondaire.

D'ailleurs, des auteurs plus anciens ont démontré que les solvants des lipides sont plus aptes à provoquer la destruction cellulaire, que leur prolifération. Le goudron est actif par rapport à la tension superficielle (Döderlein). Certaines expériences de Harde avec le virus vaccinal, ou de Foerster avec les colorants vitaux, montrent que le goudron modifie profondément la biologie des cellules tégumentaires. La division cellulaire paraît profondément atteinte. Bittmann affirme des lésions de l'appareil centriolaire; Reiss constate que le goudron provoque la division inégale des œufs d'oursins avec difformités nucléaires et dépolarisation. Pour expliquer certains faits d'observation, Bang admet, à titre d'hypothèse, que le goudron agit par l'entremise

de deux substances dont l'une est seulement « mitogénétique », tandis que l'autre développe l'action cancérigène proprement dite.

Que la prolifération se fasse seulement à partir des cellules cancéreuses, ou bien aussi par la transformation cancéreuse de séries successives des cellules arrivées à un certain degré d'irri-

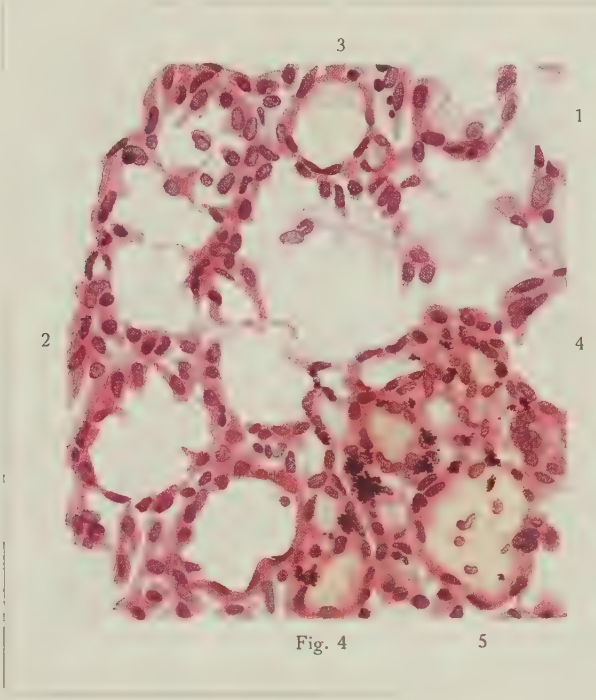

FIG. 4. — R. 101 *b* ; épiploon de rat injecté 4 fois en 3 semaines avec du goudron dilué : *1*, cloison normale; *2*, cloison infiltrée de cellules fixes et migratrices proliférées; *3*, vésicule à croissant périphérique; *4*, cellules avec dépôt de goudron; *5*, vésicule à croissant syncytial périphérique et contenu teinté par le colorant.

tation — c'est une question qui paraît fortement teintée de parti-pris sur l'origine unicentrique ou pluricentrique des cancers. Si on s'en tient strictement aux données expérimentales, l'origine pluricentrique est un fait indubitable (ROUSSY, LEROUX & PEYRE; DEELMAN, MAISIN).

PLAN DES EXPÉRIENCES

	I^re^ série, de contrôle :				
a)	Normaux	10	rats (R.) et	6	lapins (L.)
b)	Traités par l'huile d'olives	6	»	—	
c)	Traités par le goudron et l'huile	8	»	6	»
	II^e^ série :				
a)	B. C. G. seul	16	»	5	»
b)	» associé avec l'huile	4	»	—	»
c)	» associé avec l'huile et le goudron	22	»	9	»
	III^e^ série :				
a)	Staphylocoque seul	4	»	5	»
b)	» associé avec l'huile	3	»	—	»
c)	» associé avec l'huile et le goudron	4	»	5	»
	IV^e^ série :				
a)	Bactéridie du charbon seule	14	»	—	»
b)	» associée avec l'huile et le goudron	10	»	—	»
	V^e^ série :				
a)	B. coli seul	3	»	2	»
b)	» associé avec l'huile et le goudron	2	»	2	»
	VI^e^ série :				
a)	V. du choléra seul	—	»	3	»
b)	» associée avec l'huile et le goudron	—	»	9	»
	VII^e^ série :				
a)	Carmin seul	11	»	7	»
b)	» associé avec l'huile	3	»	—	»
c)	» associé avec l'huile et le goudron	11	»	9	»
	VIII^e^ série :				
a)	Poivre	—	»	3	»
		131	rats et	71	lapins

PREMIÈRE SÉRIE, DE CONTRÔLE

a) Normaux	Traités par voie	*b)* Huile d'olives pure, stérilisée	*c)* Goudron à 10 % dans l'huile
R. 1. R. (a-i). L. 101, L. 111, L. 158, L. 140, L. 149, L. 150.	Péritonéale.	R. (A), R. (B), R. (O).	R. 11, R. 101, R. 101 *c*, R. 109. L. 30, L. 31, L. 32.
	Cutanée.	R. (S), R. (T), R. (U).	Goudron pur : R. 37, R. 47, R. 48, R. 114. L. 139, L. 50, L. 51.

***A.* — Histologie normale.**

Le tableau dit normal mérite d'autant plus d'attention que bien souvent il s'agit, comme nous le verrons plus loin, de différences peu marquées d'un cas à l'autre. Et d'autre part, il faut toujours se défier des maladies spontanées des petits animaux de laboratoire, maladies dont il est bien difficile de se mettre à l'abri : de toute façon, on ne peut les éliminer qu'après en avoir tenu compte.

Pour chaque animal en expérience, nous avons examiné le lieu d'application de l'irritant (peau et région sous-cutanée, ou épiploon), le foie, la rate, le pancréas, le rein, le poumon, le cœur, l'intestin. Les mêmes blocs furent prélevés sur les témoins normaux. Des colorations furent faites au Soudan III avec hématérine, au Van Gieson à l'hématoxyline ferrique, à l'hématéine-éosine, et des colorations spéciales pour les bactéries, le fer et l'élastine. Les conditions d'alimentation revêtent une importance fondamentale (voir aussi Rezeck & Lauda). Nos animaux ont reçu une alimentation mixte : pain mouillé de lait, avoine, fourrage frais.

Le tissu conjonctif sous-cutané et celui de l'épiploon sont des tissus lâches. Nous rappelons seulement, avec Dominici, que l'on y trouve des cellules fixes et des cellules libres (mobiles ou, pour mieux dire, facilement mobilisables). Comme cellules fixes, il y a les fibroblastes, les cellules graisseuses, que nous désignerons comme lipocytes, les cellules endothéliales, les cellules péri-vas-

culaires. Comme cellules libres, il y a les cellules vacuolaires de Renaut et les grands macrophages de Metchnikoff. Nous ne désignerons comme macrophages que les cellules généralement volumineuses qui contiennent des enclaves vacuolaires ou du matériel phagocyté figuré, restes de noyaux, d'hématies, etc. Nous désignerons comme histiocytes les cellules libres qui ne sont ni vacuolaires ni phagocytaires.

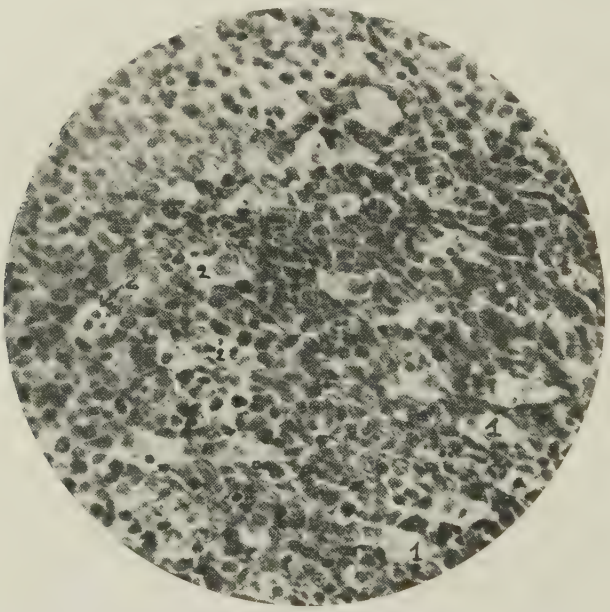

Fig. 5. — R. (A); rate : follicule lymphatique avec cellules réticulaires hyperplasiées *(1)*, parfois transformées en macrophages *(2)*.

Dans les *ganglions lymphatiques*, il faut considérer, en dehors de la trame vasculo-conjonctive banale, trois ordres d'éléments cellulaires, qui s'appuyent, à différents titres, sur le réticule fibrillaire; il y a :

1° Les cellules endothéliales des sinus lymphatiques, lesquels y forment paroi continue d'une part et parfois des travées réticulaires à l'intérieur des sinus. Dans tous ces cas, les cellules endothéliales à gros noyau clair ovalaire, adhèrent intimement au réticule fibrillaire qui encercle les sinus et les maintient

béants, chez l'animal adulte, ou bien aux fibres qui traversent les sinus. Ces derniers représentent, en somme, une structure caverneuse plus apparente dans le sinus efférent (Dominici).

2° Les cellules réticulaires proprement dites à gros noyau clair arrondi ou ovoïde, situées en dehors des sinus, dans les cordons ou les follicules lymphatiques et dans les centres clairs lorsque

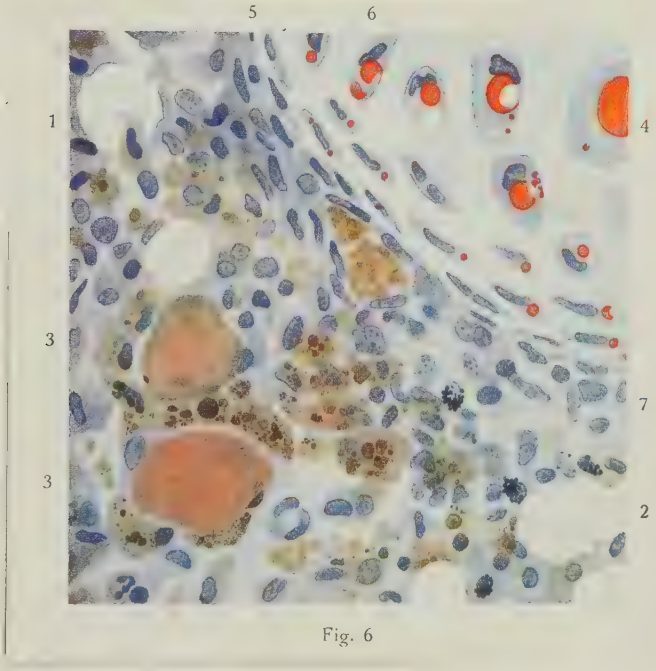

Fig. 6

Fig. 6. — L. 109 ; lapin injecté 4 fois en 3 semaines, par voie péritonéale avec du goudron dilué : *1*, alvéole pulmonaire normale; *2*, alvéole dont les parois sont infiltrées de cellules à dépôts de goudron; *3*, alvéole obstruée par une masse prenant le Soudan III, tandis que les alvéocytes et les cellules interstitielles contiennent des boules et des granulations brun-verdâtre de goudron ; paroi bronchique, avec : *4*, cartilage à cellules soudanophiles; *5*, cellules adventitielles variées; *6*, une veinule; *7*, cellules à pigment noir.

ces derniers existent. Ces cellules réticulaires sont également fixes et intimement adhérentes au réticule fibrillaire précollagène.

3° Des cellules libres, qui ne présentent que des simples rapports de contiguïté avec les réticules fibrillaires tapissés, comme nous venons de le voir, par des cellules endothéliales ou

réticulaires. Les cellules libres peuvent appartenir à la série lymphocytaire : lymphocytes petits et moyens, lymphoblastes ou gros lymphocytes et plus rarement des plasmocytes. On y trouve aussi des leucocytes éosinophiles (M. Labbé) et des pseudo-éosinophiles, et chez les animaux jeunes ou bien en cas de métaplasie myéloïde, des myélocytes et des érythroblastes.

Les follicules contiennent plutôt des lymphocytes petits et moyens, tandis que les centres clairs contiennent surtout des gros lymphocytes et des cellules réticulaires syncytiales, embryonnaires (Maximow). C'est-à-dire qu'il s'y trouve des travées syncytiales à gros noyaux clairs, ou bien des réticules cellulaires serrés.

Les réticules fibrillaires sont formés de fibres précollagènes (Laguesse), embryonnaires, et de fibres collagènes, adultes, d'après leurs réactions envers l'argent ammoniacal, le bleu d'aniline, la fuchsine acide, etc. Ces deux ordres de fibres sont en parfaite continuité au point où les fibres précollagènes, sur lesquelles s'appuyent les cellules réticulaires ou endothéliales, viennent s'insérer sur les cloisons vasculo-conjonctives qui vont de la capsule au hile et constituent le squelette du ganglion. A ce niveau, les fibres collagènes des cloisons se continuent avec les fibres précollagènes qui forment une espèce de réseau grillagé parmi les cellules lymphatiques libres. Chaque centre clair se développe autour d'un rameau artériel minuscule.

Dans le *foie*, il faut considérer avec Vaubel, du point de vue des lésions, trois éléments : *a)* les cellules épithéliales; *b)* l'appareil réticulo-endothélial avec les capillaires qui le logent. Il faut que la lumière en soit étroite, les cellules de Kupffer à peine visibles, avec de rares leucocytes; *c)* les cellules périportales, lesquelles doivent consister en quelques fibrocytes et histiocytes, avec des lymphocytes encore plus rares. Il y a moins d'éléments chez le lapin que chez le cobaye ou le rat. Les cellules périportales sont séparées par des fibres d'épaisseur moyenne dont quelques-unes sont concentriques autour des canaux biliaires qu'elles entourent, tandis que d'autres, les plus rares, entourent les lobules hépatiques. Les plus nombreuses sont celles qui, après avoir fourni un trajet péri-vasculaire ou péri-lobulaire, se continuent avec les fibres grillagées intra-lobulaires. Les ramifications en sont nombreuses et les colorations spéciales nous ont montré que les fibres précollagènes se continuent directement avec les fibres collagènes.

La *rate* a longtemps offert des difficultés considérables au point

de vue de sa dynamique circulatoire et de l'agencement de ses différents éléments vasculaires ou extra-vasculaires. Avec les travaux de MOLLIER, de WEIDENREICH, de HUECK et de son école, il est possible de s'en faire aujourd'hui une conception claire et qui se trouve d'accord avec les observations des physiologistes et des pathologistes. Pour bien comprendre l'histologie de la rate, il faut se rapporter à son architecture vasculaire.

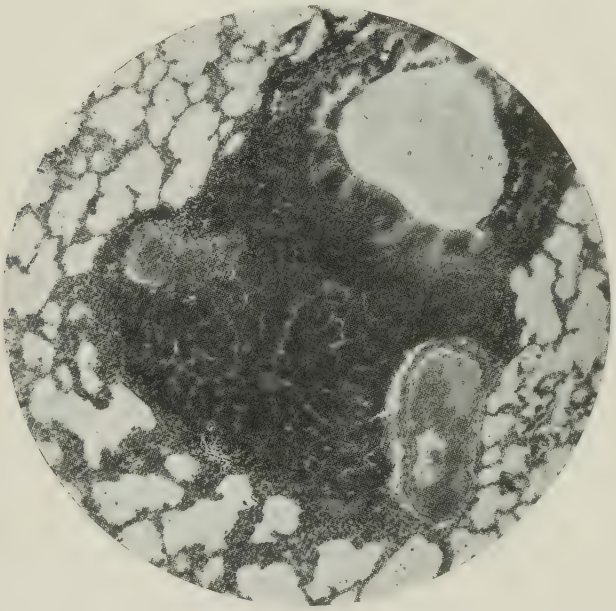

FIG. 7. — R. 47; badigeonné sur la peau avec du goudron pur : nodule lymphatique péri-bronchique, d'aspect normal; pneumopathie goudronneuse interstitielle (cloisons épaissies).

C'est à juste titre que HUECK a comparé le squelette fibro-vasculaire de la rate avec le squelette cellulosique d'une éponge. Il en résulte tout un système anastomosé de logettes, occupées par les pulpes rouge et blanche, tandis que les parois des logettes contiennent les ramifications artérielles et veineuses. Lorsque le calibre d'une artériole, après des divisions successives, est descendu à 0,2 mm., ce vaisseau quitte la cloison et pénètre dans la pulpe rouge. Son adventice devient de plus en plus riche en cellules qui forment bientôt une gaine continue, dont la parite

terminale se tuméfie, s'arrondit et forme un corpuscule de Malpighi. A ce niveau, l'artériole se divise en 2 ou 3 rameaux et chacun de ces derniers, divergeant à angle aigu, va se diviser à nouveau après avoir quitté le corpuscule, en donnant les artères pénicilées, lesquelles s'entourent d'une gaine spéciale, non lymphoïde, très riche en fibres collagènes, dites artères « gainées » de Schweidel-Seidl. Un segment capillaire artériel suit, puis le capillaire sinusoïde de Sedwick-Minot, puis le capillaire veineux, lequel s'abouche après un parcours variable dans les veinules des cloisons. Selon les conditions fonctionnelles qui prévalent, le segment capillaire représente un système clos ou bien un système largement communicant avec les espaces péricapillaires, car lorsqu'elles sont relachées, les parois sinusales apparaissent composées de fibres circulaires sur lesquelles s'appuyent en dedans les cellules en bâtonnets ayant un arrangement réticulé. Il faut donc compter et avec la canalisation ouverte et avec la canalisation fermée, et cela nous explique pourquoi avaient tort les auteurs anciens qui n'admettaient que l'une ou l'autre de ces possibilités. Les espaces péri-capillaires représentent, en somme, les espaces inter-cellulaires de la pulpe rouge, laquelle est constituée par des cellules conjonctives de type réticulaire. C'est-à-dire que ces éléments sont réunis entre eux par des prolongements protoplasmiques filiformes ou lamellaires, lesquels ménagent tout un système de fentes, plus ou moins perméables, et communiquant entre elles selon l'état de gel cytoplasmique qui compose les cloisons. Une deuxième condition qui régit la circulation splénique est la tension artérielle.

La pulpe rouge comprend donc les sinus et les cordons de Billroth. Ces derniers consistent en des cellules réticulaires (Dominici, pl. 23, p. 275) anastomosées entre elles, situées dans les mailles d'un réticule fibrillaire. On y trouve aussi des leucocytes et des hématies lorsque les parois sinusales deviennent perméables. Les cellules propres de la pulpe sont de gros éléments qui contiennent un seul noyau vésiculeux, rarement deux. Le cytoplasme en est finement ramifié et anastomosé d'une cellule à l'autre. Ces gros éléments sont mélangés à d'autres sensiblement plus petits et qui rappellent à tel point le lymphocyte que, parfois, il est très difficile de tracer une limite précise entre la pulpe blanche et la pulpe rouge. En ce qui concerne les mitoses, elles sont plus fréquemment chez le lapin que chez le rat. Les mégacaryocytes sont présentes chez le rat; elles manquent chez le lapin.

La pulpe blanche est formée par les gaines lymphoïdes et les corpuscules de Malpighi. Ce dernier comprend : *a)* une zone claire centrale, à grosses cellules vésiculaires et pâles, libres, et de cellules réticulaires embryonnaires ; *b)* un manteau ou une zone périphérique formée de lymphocytes et de rares cellules réticulaires adultes. Les fibres réticulaires représentent les fibres de l'adventice vasculaire dissociées par les cellules lymphatiques qui s'y amasssent.

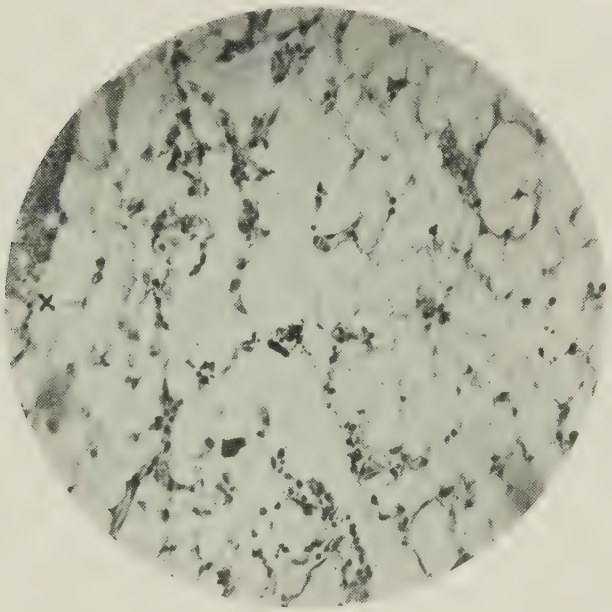

Fig. 8. — R. 27 ; épiploon de rat; 1 jour après du B. C. G. seul, par voie péritonéale. Hématoxyline ferrique — v. Gieson. Mailles œdémateuses, infiltrées de leucocytes, de lymphocytes et d'histiocytes mobilisés. Lipocytes inactifs. Manchons péri-vasculaires. Nappes hémorragiques *(X)*.

Les follicules sont entourés par une zone dite *folliculaire marginale,* laquelle appartient à vrai dire à la pulpe rouge (fig. 1 *ter*). Elle consiste, d'ailleurs, en cellules légèrement plus volumineuses que les cellules propres de la pulpe rouge ; elles sont tassées et disposées sur des rangs concentriques. Cette zone est beaucoup plus étendue chez le rat que chez le lapin; elle est en général la plus étendue chez les animaux en état de réaction splénique. Les

cellules qui la composent ne possèdent pas une fonction macrophagique notable; à l'encontre des cellules propres de la pulpe rouge et, à un moindre degré, des cellules réticulaires de la pulpe blanche.

B. — Huile d'olives.

A 1). — Les rats injectés 9 fois en 6 semaines, dans le péritoine, avec de l'huile d'olives stérilisée à + 120° pendant 20 minutes, sans autre irritant, montrent comme *lésions locales* (fig. 2), des nodules épiploïques lâches ou denses, formés de macrophages, d'histiocytes et de lymphocytes avec de rares leucocytes polymorphes. Mais la lésion la plus importante est la prolifération des cellules fixes des vésicules adipeuses, lesquelles entrent rapidement en réaction ; il y a de vagues syncytia produits par la prolifération des adipocytes à l'intérieur de chaque vésicule graisseuse. Même si les adipocytes restent plus ou moins isolées, leur cytoplasme est hyperplasié et contient un dépôt finement granulaire ou vacuolaire, tandis que l'étendue de la boule de graisse en est réduite d'autant. Les mailles vides de l'épiploon normal sont remplacées par des mailles noyautées et parfois par des mailles remplies de syncytia ; mais le plus souvent la partie centrale n'en est pas occupée.

A 2). — Sous la peau, l'huile d'olives produit une irritation sous-aiguë d'une certaine intensité; il y a un afflux de leucocytes et surtout de lymphocytes; en même temps, il y a une mobilisation des cellules fixes et des histiocytes. Par la suite apparaissent des polyblastes, des macrophages. Les travées collagènes deviennent épaisses. Il n'y a pas de nécrose ni de désintégration cellulaire notable, et pas de participation vasculaire, excepté pour une hyperhémie moyenne.

B 1). — *Lésions proximales et à distances.* — Dans le foie, il y a de rares nodules et des manchons, autour des ramifications portales, formés seulement de lymphocytes et de rares histiocytes, sans nécrose, sans macrophages et sans réaction histiocytaire, excepté là où se sont produits de petites hémorragies. Les cellules hépatiques sont en bon état, mais semblent par endroits plus grenues et plus chromophiles, et contiennent deux noyaux dans ce cas. Les cellules de Kupffer sont nettement augmentées de nombre. Leucocytose exagérée, stéatose péri-portale appréciable.

Dans la rate, les sinus dilatés contiennent de grands éléments à inclusions grasses, il y a une forte réticulose de la pulpe blanche chez R. (A), R. (O), R. (T) et R. (V), tandis que les follicules sont diminués de volume. Pas de centres clairs; hyperhémie. Par contre, chez R. (B) et R. (S), il y a des centres clairs et pas de réticulose de la pulpe blanche, les lymphocytes étant toujours diminués.

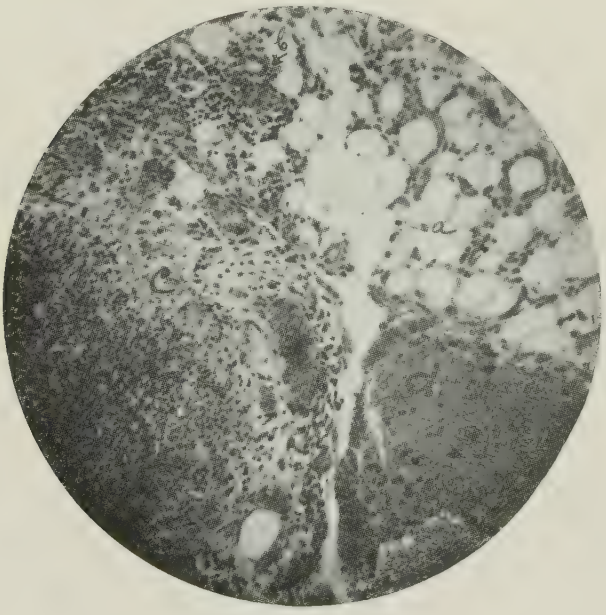

Fig. 9. — R. 28; B. C. G. seul, par voie péritonéale, 6 jours après; épiploon : *a*, lipocytes inactifs; *b*, cloisons fortement infiltrées par de fréquents leucocytes et de rares lymphocytes ou polyblastes ; *c*, micro-abcès ; *d*, nappe hémorragique.

Les reins chez R. (A), R. (B) et R. (O) présentent des lésions épithéliales discrètes : intumescence, état vacuolaire, desquamation ; hyperhémie glomérulaire avec exsudat albumineux, sans leucocytes, inconstant.

Il y a chez R. (A), des centres clairs dans les nodules lymphocytaires péri-bronchiques, tandis que ceux de l'intestin restent inertes ; mais le poumon contient des lésions d'alvéolite récente exsudative, avec bronchite desquamative, et il se peut que la réac-

tion de son tissu lymphatique en soit la conséquence. Les follicules intestinaux et péri-bronchiques des autres animaux restent inactifs.

B 2). — Les animaux traités par voie cutanée présentent les mêmes lésions proximales et à distance.

***

L'intérêt de ce groupe est de montrer l'effet d'un irritant peu actif, comme l'huile d'olives, lequel produit néanmoins des lésions dans l'épiploon, la rate, le rein et le foie. Ses propriétés irritantes sont dues apparemment à son altération par chauffage prolongé.

a) Il est vrai que les cellules épithéliales du foie montrent une stéatose péri-portale appréciable : et que les celulles à deux noyaux y sont assez abondantes. Mais ce ne sont là que des modifications peu importantes, et une alimentation riche en graisses aurait certainement pu agir de même.

b) Dans le rein, les cellules épithéliales des tubes contournés sont parfois assez riches en vacuoles, et d'autres fois se desquament ; les glomérules hyperhémiques peuvent contenir des traces amorphes dans l'espace capsulaire, — altérations que les animaux sacrifiés en pleine santé apparente présentent souvent. Mais les lésions qui dominent vraiment la scène, ce sont, par ordre d'intensité, celles du tissu sous-péritonéal ; celles des follicules lymphatiques de la rate, celles des cellules de Kupffer.

c) En ce qui concerne les cellules de Kupffer, leur nombre est nettement augmenté. Pas de phagocytose. Les leucocytes intracapillaires sont souvent des lymphocytes et des cellules plus volumineuses à un seul noyau, qui paraissent provenir parfois des cellules de Kupffer libérées par desquamation. D'autres fois, ces éléments contiennent des vacuoles et des enclaves chromophobes, et leur noyau est plus coloré que celui des cellules de Kupffer ; ce sont peut-être des éléments résorbés au niveau du péritoine.

d) Les lésions de la rate sont variables, mais du même type. Chez tous les animaux, il y a appauvrissement en lymphocytes. Quant aux cellules réticulaires exofolliculaires, tandis que, le plus souvent, il y a une hyperplasie de ces éléments, ce fait n'est pas constant. De même, certains centres folliculaires présentent des nodules de clarification secondaire. Peut-on considérer ces

deux phénomènes comme équivalents ? Il est impossible de tirer des conclusions bien définies d'après ces seuls faits, mais cela représente néanmoins une indication assez nette. Parfaite intégrité cellulaire de la pulpe blanche et rouge ; il n'y a ni phagocytose, ni nécrose pycnotique ou autre. Il est intéressant de voir que les follicules lymphatiques de l'intestin et du poumon ne réagissent pas; l'irritation du tissu lymphatique, essentiellement régionale, est limitée à la rate.

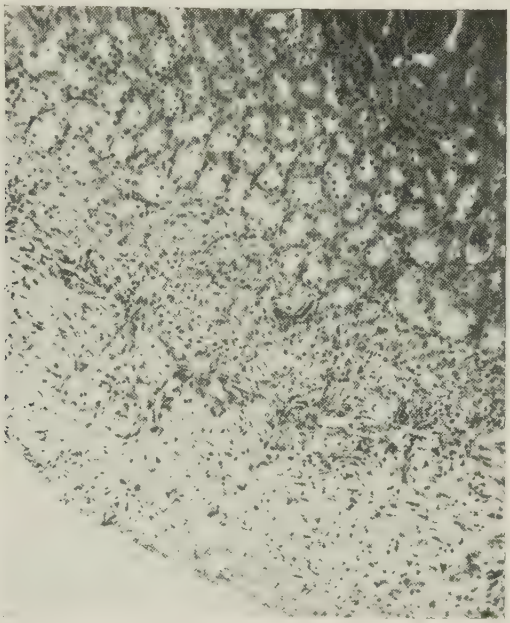

FIG. 9 *bis*. — R. 100 ; B. C. G. seul, voie périnéale, 4 jours après ; tissu lâche de la loge rénale : prédominent les fibroblastes et les polyblastes sur les leucocytes et les lymphocytes.

e) L'épiploon. — Evidemment, *l'huile d'olives* comestible de bonne qualité fraîchement extraite de son bidon et stérilisée 20 minutes à 120°, est un irritant peu actif. Et pourtant, son application répétée sur le péritoine détermine, à la longue, des lésions nettes tant sur le péritoine même, qu'à distance. Mais, c'est surtout le tissu conjonctif et surtout sa composante lipocytaire qui réagit avec le plus de continuité à ce faible irritant. Y a-t-il d'autres cellules qui réagissent à l'irritant ?

Les leucocytes polymorphes ne participent qu'au début à la formation de l'exsudat péritonéal. En effet, très peu de temps après une injection d'huile, dans le péritoine du rat, on trouve une fine émulsion latescente, composée d'une sérosité chargée de fines particules de graisse et d'éléments cellulaires ; ce sont des leucocytes altérés à noyau polymorphe ; des endothéliums desquamés et surtout des cellules mononucléées dont le cyto-

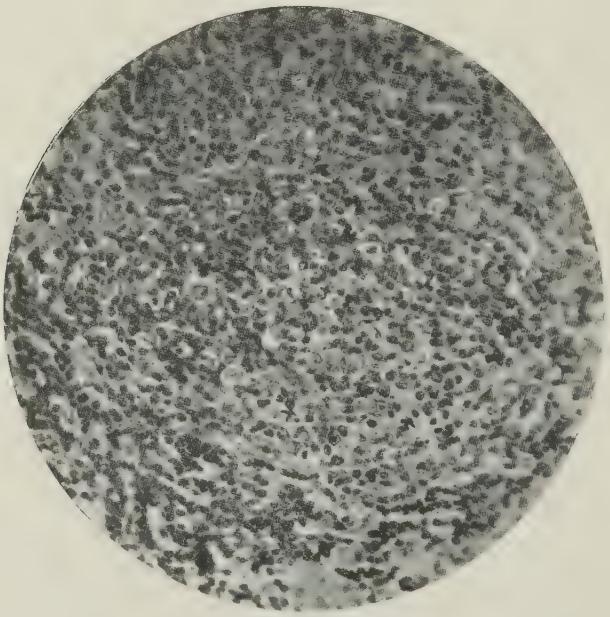

Fig. 10. — R. 27 ; id. : follicule splénique avec nombreuses cellules réticulaires hyperplasiées *(X)*.

plasme contient ordinairement de très nombreuses enclaves grasses. La participation leucocytaire y est assez importante, mais de courte durée, car la lésion proprement dite se constitue après, dans l'épaisseur même de l'épiploon, où les leucocytes jouent un rôle de plus en plus réduit.

Dans le tissu lâche sous-péritonéal, au niveau de l'épiploon, de l'atmosphère péri-rénale ou du mésentère, l'huile, qui pénètre facilement, a dû pénétrer soit directement à l'état d'émulsion, soit charriée par des leucocytes et des macrophages. La présence

d'une substance à laquelle les cellules sont sensibles d'une part, et d'autre part, la forte dépense en cellules que nécessite le nettoyage du péritoine et le déblayage des débris, ces deux moments pathogéniques stimulent la prolifération et la participation des cellules fixes et des cellules migratrices plus ou moins immobilisées. Le tissu lâche sous-péritonéal contient, comme éléments fixes, des fibrocytes et des adipocytes; comme éléments migrateurs : des histiocytes et des lymphocytes. Les *fibrocytes* se multiplient sans mitoses et produisent des essaims de cellules fusiformes courtes, trapues, sans prolongements, à cytoplasme basophile, le plus souvent indépendantes, mais parfois reliées en syncytium ou tout au moins strictement adhérentes les unes aux autres. Pas d'enclaves phagocytaires, pas de vacuoles. Il y a tous les intermédiaires entre ces fibrocytes mobilisés et ceux pauvres en cytoplasme et très ramifiés.

Nous insisterons davantage sur les modifications des *lipocytes*, parce que leurs transformations possibles sont mal connues. Les adipocytes se multiplient ci et là sans mitoses et forment des croissants plus ou moins emboîtés à la périphérie de la vésicule adipeuse ; leur cytoplasme peut être homogène ou finement vacuolisé et chargé de fines granulations graisseuses. Ou bien ces vésicules présentent, comme leur basale précollagène ou collagène, une masse cytoplasmique grenue et basophile, indivise, logeant parfois un seul noyau, mais d'habitude plusieurs noyaux. La partie centrale de la vésicule graisseuse n'est jamais colonisée par les cellules. Le dessin de la chromatine nucléaire et l'aspect du cytoplasme montrent *qu'il s'agit d'éléments qui diffèrent nettement des fibrocytes mobilisés avoisinants*, lesquels ne forment jamais de croissants ou de syncytia. Les éléments qui se trouvent à l'intérieur des vésicules adipeuses ne sont donc pas des fibrocytes ayant invadé la vésicule pour la coloniser, mais des cellules produites *in situ* par la prolifération de ou des adipocytes autochtones. Ces derniers font tout le travail de remaniement à l'intérieur de la vésicule, où l'on ne trouve pas d'éléments venus du dehors, pas même des leucocytes à noyau polymorphe.

Par contre, ce sont les cellules histiocytaires plus ou moins modifiées qui font tout le travail de déblayage en dehors des vésicules. On trouve quelques macrophages spumeux à force d'être vacuolés, et d'autres qui contiennent, par contre, des débris nucléiniques ou autres. Des lymphocytes de toutes les tailles prennent parfois les caractères des polyblastes ou plus rarement ceux du plasmocyte. Pas de mastocytes, ni d'éosino-

philes. Les cellules migratrices se massent volontiers en nodules lâches. Toute cette réaction sous-péritonéale diffuse évolue vers la fibrose, laquelle est assez nette par endroits.

Les adipocytes sont également très actifs en ce qui concerne l'histopoïèse. Il en résulte que l'épiploon est vite transformé en tissu continu, formé de rangées de hachures parallèles (les fibrocytes), ponctuées de lymphocytes, de leucocytes, de plasmocytes

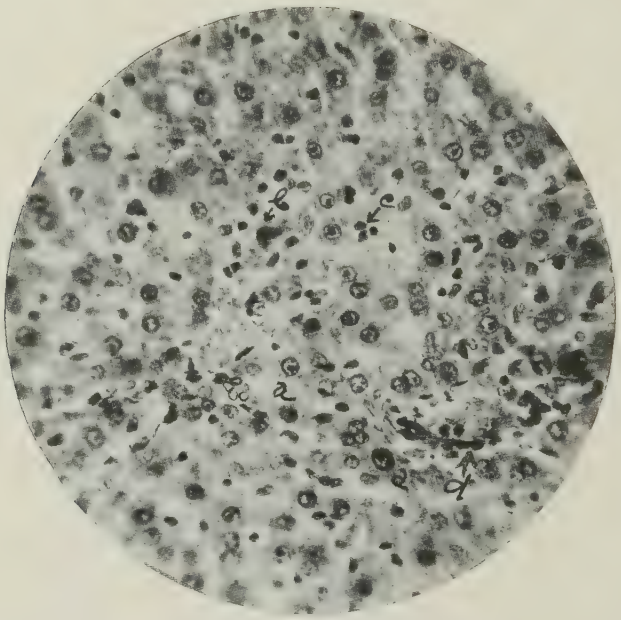

FIG. 11. — R. 27; B. C. G. seul par voie péritonéale, 1 jour : *a*, noyaux épithéliaux hyperchromiques, en voie de nécrose; *b*, nécrose acidophile et pycnose; *c*, groupe de leucocytes mononucléaires intra-capillaires; *d*, traînée de lymphocytes et de polyblastes lymphoïdes péri-portaux.

— ou de boules vides à contour renforcé par les adipocytes de nouvelle génération. Lorsque la fibrose devient plus dense, il y a des tourbillons comme dans toute prolifération de cellules conjonctives fixes évoluant vers le tissu de cicatrice. Ce sont donc des lésions très comparables à celles que FLEMMING et d'autres auteurs ont décrites sous le nom de lipo-nécrose ou lipo-granulomatose.

Pour l'histologie fine du tissu conjonctif, cette inflammation

productive de l'épiploon sans nécrose est extrêmement intéressante. Il y a peu d'occurrences où la prolifération des cellules conjonctives puisse se donner si libre cours qu'au niveau de ce tissu. L'irrigation sanguine en est très développée; son expansion n'est pas limitée, et sa texture est extrêmement lâche. Ce sont autant de conditions qui favorisent une prolifération aussi vivace que dans une bonne culture de tissus *in vitro*. La rapidité avec

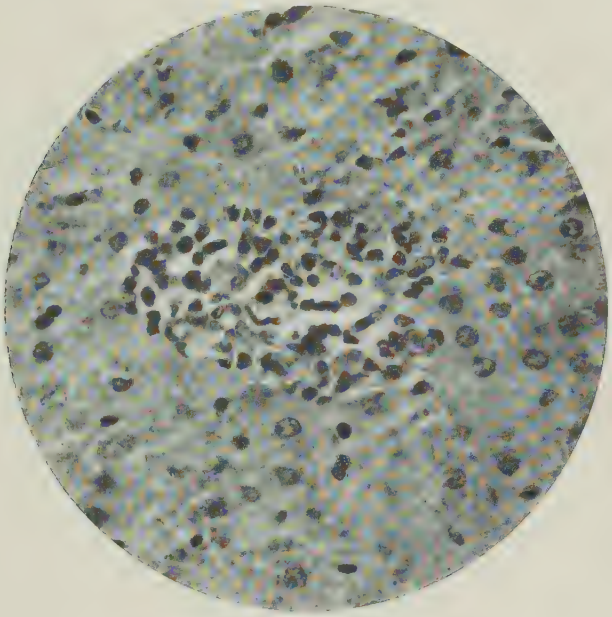

Fig. 12. — R. 100 ; B. C. G. seul, voie péritonéale, 4 jours après: nodule nécrotique avec infiltration leucocytaire.

laquelle s'élaborent des quantités vraiment importantes de nouveaux fibroblastes indépendants, lesquels forment ensuite des réticules cellulaires lâches, et la rapidité avec laquelle ces éléments deviennent finalement des fibrocytes adultes, est au premier abord surprenante.

Encore plus surprenante est la participation des adipocytes : leur mobilisation et leur hyperplasie produisent ces boules creuses, bordées par un liséré simple ou multiple de jeunes cellules chromophiles. Parfois, la boule de graisse est totalement

résorbée et l'espace libre qui en résulte est colonisé par des cellules conjonctives étoilées, reliées avec leurs voisines par des ramifications réticulaires. Par ces caractères, ainsi que par leur cytoplasme chromophile, ces éléments se rapprochent des cellules mésenchymateuses, c'est-à-dire des cellules conjonctives embryonnaires. Dans l'épiploon de ces animaux, les adipocytes et les cellules conjonctives fixes se comportent de même manière. Seule la vitrée des vésicules graisseuses crée-t-elle des conditions mécaniques différentes, ce qui explique la formation des rangées cellulaires concentriques autour des boules graisseuses. Les éléments qui en résultent, tout en étant différents à leur début, finissent par se ressembler de tous points, excepté pour leur situation; ils possèdent non seulement une morphologie, une coloration et un dessin nucléaire identique, mais leur prosoplasie est la même. Ces éléments ne fournissent pas de macrophages, ni de lymphocytes, ni de polyblastes; leur point de départ est la cellule fixe adulte, le fibrocyte ou l'adipocyte normal adulte, — et ils y retournent. Les préparations *in toto* ou les sections de l'épiploon sont très favorables à étudier par leur peu de densité tissulaire, et il est relativement facile de suivre toutes ces transformations des adipocytes. Nous ne les avons jamais vus, dans les conditions de nos expériences, muer en macrophages, ni en polyblastes, ni en lymphocytes.

L'origine des macrophages et des histiocytes de nouvelle formation est tout autre ; ces éléments proviennent des cellules migratrices immobilisées, à situation interstitielle ou périvasculaire.

L'évolution des lymphocytes est plus difficile à suivre : nous croyons toutefois pouvoir affirmer qu'il n'en dérive que des lymphocytes ou des plasmocytes et parfois des polyblastes ou des macrophages, quelques-uns des polyblastes pouvant évoluer en fibroblastes.

De toute façon, l'apport hématique est très important à ce processus inflammatoire ; l'hyperhémie et l'hyperdiapédèse y sont assez marquées, surtout les premiers jours. Les leucocytes pseudo-éosinophiles sont mélangés de gros et de petits lymphocytes dès le début. Il est logique de penser que toutes ces cellules ont la même origine, ou bien que beaucoup des éléments mononucléés proviennent du torrent circulatoire. Mais il est indubitable, d'autre part, que la prolifération des éléments péri-adventitiels est très précoce. Il en résulte des manchons plus ou moins épais de cellules qui ont un noyau dont le dessin rappelle soit

celui du lymphocyte, soit celui de l'histiocyte ; et, parmi ces derniers, quelques-uns appartiennent sans aucun doute à des cellules dont le cytoplasme ramifié forme un réticule lâche avec celui des éléments avoisinants. Il en résulte des histiocytes libres et des lymphocytes de toutes tailles, lesquels peuvent donner à leur tour des macrophages, des polyblastes, des fibroblastes.

Ces manchons cellulaires, autour des troncs d'un certain calibre, nous paraissent traduire, dans ce cas, un effort efficace et certain de régénérer les éléments dont la consommation est la

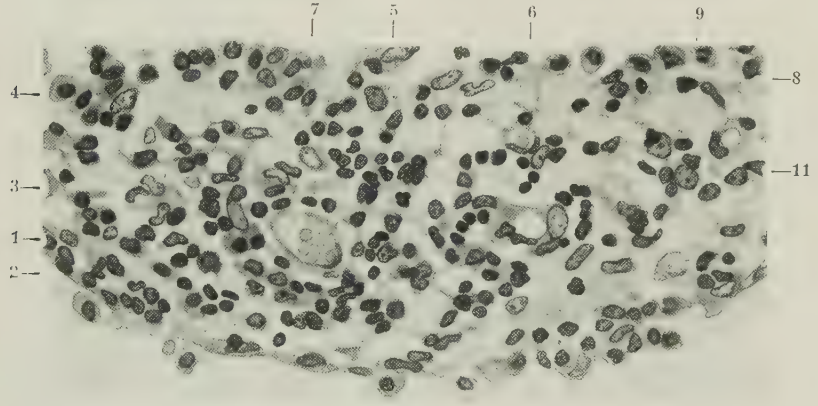

FIG. 13. — R. (C) ; huile, 42 jours, et B. C. G., 2 jours ; épiploon : *1*, bordure de revêtement, avec éléments migrateurs isolés, ou *2*, symplasmatiques; *3*, fibroblastes mobilisés; *4*, polyblastes lymphoïdes; *5*, polyblastes histioïdes ; *6*, capillaire quiescent ; *7*, veinule ; *8*, fibroblastes ramifiés au repos ; *9*, leucocyte polymorphe ; *10*, lymphocyte ; *11*, histiocyte.

plus grande pendant une inflammation plastique au ralenti, produite par l'huile, fortement et brusquement intensifiée par le goudron, ainsi que par d'autres irritants que nous allons étudier par la suite. Sans pouvoir avancer une estimation quelque peu bien définie, car nos conditions expérimentales ne s'y prêtent pas, — nous pensons néanmoins que l'apport hématogène prédomine au début et qu'il cède le pas ensuite à l'apport histiogène, et que chacune de ces deux sources de cellules mononucléées libres, tout en participant d'une manière inégale, n'est jamais totalement inactive. A l'heure présente, aucun caractère strictement limité à la morphologie actuelle des cellules mono-

nucléées libres, seul document objectif dont nous disposons, ne saurait permettre, à notre avis, aucune conclusion sur leur origine histiogène ou hématogène, — question qui ne fait d'ailleurs pas l'objet de ce travail.

C. — Huile d'olives et goudron.

A 1). — *Lésions locales.* — *L'épiploon* (fig. 4) *et le mésentère* montrent des particules de goudron adhérentes aux cellules de revêtement, lesquelles sont en partie détruites et se desquament, tandis que celles qui subsistent paraissent augmentées de nombre, vu leurs noyaux très rapprochés; on trouve également de fines particules de goudron dans les leucocytes, dans des cellules mononucléées libres, dans la cavité péritonéale. On en trouve également dans les vésicules adipeuses, ou bien parmi les cellules lâches situées dans l'épaisseur de l'épiploon. Ce sont des granulations fines, isolées, ou bien des amas informes ou granulaires. *Le goudron y pénètre apparemment de la même manière que l'huile, son excipient*; et sa dilution représente une condition favorisante de premier ordre. Cette pénétration vers la profondeur doit se faire tout d'abord par les endroits où la séreuse a été détruite; d'autre part, le goudron plus ou moins finement divisé est résorbé en même temps que les leucocytes polymorphes et surtout les éléments mononucléés de diverses origines : endothéliums, histiocytes; lymphocytes et monocytes du sang. Il est enfin probable que le goudron, grâce à son excipient, pénètre également, à l'état de particules à peine visibles, dans les vaisseaux, où on le trouve à l'état libre parmi les éléments figurés.

Plus l'application a été ancienne et plus les dépôts de goudron sont dispersés, avec une réaction tissulaire parfaitement constante.

Après une application récente, le goudron, mélangé de cellules nécrosées, est répandu en surface et il y en a très peu dans la profondeur, sous forme de gros grumeaux, de grosses gouttes ou de gouttelettes, ces dernières étant apparemment transportées par les leucocytes et par les autres cellules migratrices. Les grosses gouttes paraissent être déposées dans des pochettes de l'épiploon dépoli, invaginé et adhérent tout autour de la goutte de goudron. Plus tard, les gros dépôts se fragmentent et les particules contiennent leur migration soit à l'état libre, soit par les

cellules migratrices, agissant comme macrophages. Cependant, il y a déjà une réaction des cellules fixes, laquelle ne diffère pas essentiellement de celle produite par l'huile d'olives pure — avec cette différence que les dépôts de goudron provoquent des micro-abcès ou bien un afflux de leucocytes qui se fragmentent et se détruisent assez rapidement.

Lorsque les lésions sont complètement constituées, à partir

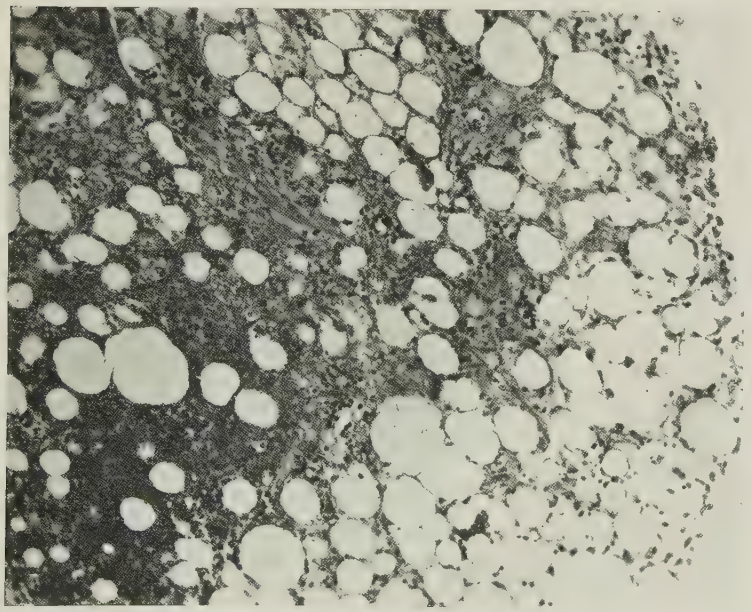

Fig. 14. — R. 102; huile-goudron + B. C. G. : épiploon très épaissi.

du deuxième septenaire, on y retrouve, à peu de chose près, le tableau histologique suscité, un peu plus lentement, il est vrai, par l'huile sans goudron. Même réactivation des cellules fixes, endothéliums, fibrocytes, adipocytes, avec toutefois certaines différences de degré, sinon de qualité. C'est-à-dire que la prolifération des endothéliums les rend plus riches en cytoplasme chromophile, plus turgescents, à noyaux plus rapprochés; les fibroblastes nouvellement apparus entraînent une fibrose précoce et diffuse, mais moins régulière que celle due à l'huile seule, car les dépôts de goudron et les micro-abcès qui en résultent alter-

nent avec les plages fibreuses. Et enfin, les adipocytes forment les boules creuses et les syncytia déjà connus, lesquels sont cette fois centrés par des dépôts de goudron. Seulement ces dépôts sont extrêmement variables comme siège, étendue, réaction ; on en trouve à l'état libre, comme de fines gouttes, parmi les cellules; ou bien il y a un liséré discontinu de granulations qui adhèrent aux cellules tapissant les boules creuses; ou enfin, on en trouve en amas dans la partie centrale des syncytia, lesquels remplissent complètement les vésicules graisseuses.

La variabilité extrême des relations entre ces dépôts et les cellules qui peuvent les contenir, ainsi que l'absence de réaction directe, immédiate de toutes ces espèces cellulaires vis-à-vis du goudron, ainsi que l'absence d'une phagocytose proprement dite, semble indiquer, à notre avis, que le goudron agit par deux facteurs : par un *facteur soluble,* incolore et invisible, produisant toute cette prolifération déréglée des cellules fixes, après une phase leucocytaire aiguë; et par un *facteur insoluble,* corpusculaire, visible, juste celui que nous trouvons dans nos préparations.

La fibrose progresse surtout aux parties périphériques ; on en trouve surtout sous forme de plages autour de l'intestin et dans le mésentère.

Même réaction dans l'atmosphère péri-rénale, où le goudron provoque une forte réaction plastique.

A 2). — Sur la PEAU du rat, le goudron non-dilué d'huile, en badigeonnage, ne produit, dans les conditions sus-indiquées, aucune prolifération bien importante. Il y a toujours un certain degré d'hyper-kératose, avec épaississement des couches profondes de l'épiderme; mais il ne s'y trouve jamais de forte prolifération ou des mitoses, et encore moins des atypies notables. Les particules de goudron pénètrent le long des poils, autour desquels l'épiderme montre une réaction analogue. Les vaisseaux du derme et de l'hypoderme peuvent montrer des manchons plus ou moins continus de lymphocytes et d'histiocytes mobilisés et, simultanément, une fibrose diffuse peu développée.

B 1). — *Lésions proximales et à distance.* — Le *foie* montre une stéatose exagérée; nécrose acidophile avec pycnose ci et là. Cellules de Kupffer inactives; légère infiltration lympho-histiocytaire des espaces portes. Les nodules à centre nécrotique et périphérie de lymphocytes, polyblastes et leucocytes, ces nodules,

comme nouvelle lésion, sont extrêmement rares. Après plusieurs applications, les voies péritonéale ou sous-cutanée ne montrent plus de différences, la dernière est naturellement moins active. Les badigeonnages aussi sont capables de provoquer des lésions parenchymateuses ou interstitielles dans les différents tissus.

Dans la *rate*, si l'on emploie la voie péritonéale, le goudron pénètre à l'intérieur des capillaires sinusoïdes dilatés soit à l'état libre, soit avec des cellules migratrices qui s'en chargent. Il en résulte une augmentation de la zone réticulaire péri-folliculaire et, presque constamment, des centres clairs bien développés, lesquels se trouvent aussi dans les ganglions du poumon.

B 2). — Avec la voie cutanée, il y a plutôt une tendance à l'atrophie de la zone réticulaire, sans centres clairs, lesquels sont également absents et dans les follicules intestinaux et dans ceux du poumon. Tendance à la fibrose diffuse.

Une lésion goudronneuse très intéressante se trouve dans les *poumons*, à la fois alvéolaire et interstitielle, plus intense chez les animaux badigeonnés. Des particules de goudron y pénètrent avec le léchage et avec les aliments, par déglutition et aspiration, car des particules de goudron se trouvent dans les bronches et dans les alvéoles. Ou bien, les vaisseaux en apportent, lorsque le goudron a été appliqué par voie péritonéale, intra-musculaire ou sous-cutanée. Il en résulte une *alvéolite desquamative* assez intense, avec alvéocytes chargés de goudron et forte exsudation de sérosité, tandis que les leucocytes y sont assez rares. Dans les cloisons inter-alvéolaires des fines gouttes de goudron se déposent parmi les cellules fixes et les incitent à l'hyperplasie. Il en résulte une *pneumopathie chronique, avec précession alvéolaire ou interstitielle, selon la voie aérienne au vasculaire*, mais dont les deux localisations sont toujours présentes à la longue.

Souvent, des lésions récentes s'ajoutent aux anciennes ; il s'agit de suffusions hémorragiques en plein tissu néoformé, ou bien des petits nodules leuco-histiocytaires s'y élaborent, dus peut-être à des embolies capillaires.

Il n'y a nulle part, dans nos préparations, d'atypies histologiques; il ne s'agit que d'une pneumopathie chronique due à la présence d'une substance aussi irritante que le goudron.

Les lésions parenchymateuses ou interstitielles du cœur ou du rein sont peu constantes et, lorsqu'elles sont présentes, de minime importance.

Résumé. — Nous allons maintenant comparer les lésions dues à un seul irritant (d'huile d'olives) avec celles produites par deux irritants agissant ensemble. « *A priori* », *on peut s'attendre à des différences quantitatives ou qualitatives*; l'association pathogénique peut engendrer des lésions qui ne diffèrent de celles produites par chacun des agents isolément que par leur intensité, ou bien il s'agit de lésions tout à fait différentes.

A première vue, pour l'épiploon, les lésions sont les mêmes : épiploïte — ou pour mieux dire : cellulite plastique très active, avec mobilisation des cellules fixes et des cellules migratrices,

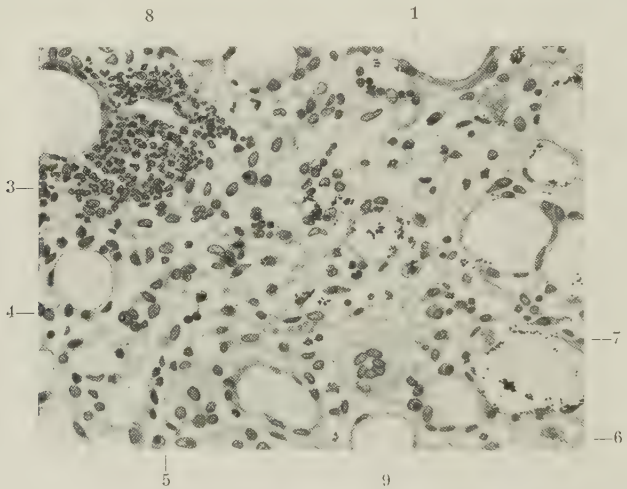

Fig. 15. — R. 101 ; huile-goudron, 4 jours ; B. C. G., 4 jours ; péritoine : *1*, vésicule adipeuse avec bordure lipocytaire en croissant et dépôt de goudron; *2*, capillaires ectasiés; *3*, leucocytes; *4*, lymphocytes; *5*, plasmocyte; *6*, polyblaste histiocytaire; *7*, fibrocyte mobilisé; *8*, micro-abcès; *9*, cellule géante avec noyaux au centre.

syncytia et boules creuses, fibrose. Il s'y ajoute des dépôts de goudron et des micro-abcès à goudron. Même là où ces deux signatures de goudron sont absentes, il y a néanmoins certaines différences de degré : syncytia plus étendus, fibrose plus irrégulière, vaso-formation plus active. C'est un vrai tissu de granulation qui tend à organiser le tissu gravement lésé par le goudron.

Dans le foie, apparaissent des lésions épithéliales nécrotiques et des nodules interstitiels sous forme de nodules ; ce sont des lésions d'un autre type que celles produites par l'huile seule, montrant l'action toxique du goudron.

Pour la rate aussi, la réaction est plus nette et d'un autre type avec les deux irritants à la fois : la voie péritonéale produit une augmentation de la zone péri-folliculaire et des centres clairs également présents dans les follicules intestinaux et bronchiques, mais qui sont absents avec la voie cutanée. C'est donc une réaction systématisée de certaines cellules réticulo-endothéliales du tissu lymphatique. Enfin, le poumon présente une alvéolite séro-exudative et un processus interstitiel dus à la présence du goudron.

DEUXIÈME SÉRIE

***A.* — B. C. G. seul.**

Par voie	1 jour	2 jours	4 jours	5 jours	6 jours	13 jours	16 jours	20 jours	30 jours
Péritonéale.	R. 27, R. 117, R. 119.	R. 129.	R. 100.	R. 118.	R. 28.	—	R. 120 (et 10 j. après la 2e inj.).	R. 121 (et 24 j. après la 2e inj.).	—
	L. 117.	L. 118.	L. 110.						
Sous-cutanée	R. 59.	R. 60.	R. 61.	R. 113.	R. 132.	R. 136 (et 7 j. après la 2e inj.).			R. 134 (et 24 j. après la 2e inj.).
	L. 157.		L. 158.						

A 1). — *Lésions locales.* — Dans l'épiploon, le B. C. G. provoque tout d'abord (R. 27, fig. 8; R. 117, R. 119) une forte hyperhémie, avec suffusions et micro-abcès à pseudo-éosinophiles, dépôts fibrineux et nécrose rapide. Plus tard, une vigoureuse prolifération des cellules fixes prend place (R. 28, fig. 9 ; R. 129) et il en résulte (R. 100, R. 119) un abondant tissu de granulation assez polymorphe qui remplace toutes les vésicules adipeuses. L'épiploon s'épaissit donc considérablement ; on y trouve des nappes de cellules conjonctives jeunes, parsemées de nombreux macrophages, de polyblastes, de rares éosinophiles et pseudo-éosinophiles avec boules hyalines, œdème, dépôts fibrineux et capillaires néoformés. Plus profondément, vers le pancréas, les éosinophiles sont par endroits très nombreux; dans la loge rénale

(fig. 9 *bis*), les cellules fixes peuvent prédominer. Il y a parfois des « petites cellules géantes » typiques (R. 28, R. 118) et les structures folliculaires s'élaborent graduellement. Après 2 injections de B. C. G., les structures folliculaires et giganto-cellulaires apparaissent plus rapidement (R. 120, R. 121).

Sur le péritoine du lapin, le B. C. G. produit la même inflammation aiguë, avec formation de micro-abcès; en même temps, il y a une prolifération des cellules fixes et des cellules mobilisables (L. 117, L. 118, L. 110). Au bout des premières 96 heures, il n'y a aucun arrangement folliculaire, pas de cellules épithélioïdes et encore moins de cellules géantes.

A 2). — Sous la *peau* (R. 59, R. 60, R. 65), le B. C. G. provoque une inflammation plus intense à évolution plus lente par rapport à l'épiploon. Cela débute par des lésions aiguës dépourvues de toute spécificité et qui n'en acquièrent pas dans les conditions de nos expériences.

B 1). — *Les lésions à proximité ou à distance* comprennent (R. 27, R. 17, R. 119, L. 117) une réaction vasculaire très forte et des altérations parenchymateuses communes à toute infection récente d'intensité moyenne. De plus, il y a dans le *foie* des noyaux pycnotiques et par endroits un certain degré d'irritation des cellules de Kupffer (intumescence) avec manchons périportaux, nodules leucocytaires ou histiocytaires assez rares (fig. 11). Plus tard (R. 28, R. 100, fig. 12), des nodules à centre nécrotique apparaissent, tandis que les cellules épithéliales sont parfois atteintes d'intumescence trouble (capillaires exangues) ; chez les lapins, les lésions épithéliales restent toujours modérées (L. 117, L. 118, L. 110).

Les cellules périphériques des nodules prennent parfois l'aspect d'éléments épithélioïdes (R. 118). Des gouttes de graisse se trouvent dans certains histiocytes et macrophages, tandis que la plupart des cellules épithéliales en sont libres. Il y a aussi des gouttes de graisse extra-cellulaires, infiltration plasmocytaire des espaces portes (R. 121, R. 132, R. 136). Dans les *follicules lymphatiques* de l'intestin, il y a du caryorrhexis (R. 27), suivi de réticulose réactionnelle (R. 28). Très peu de réaction interstitielle *rénale* et *pulmonaire*, seulement chez les lapins.

Forte réticulose dans la *rate* (fig. 10), avec clarification secondaire des follicules, quelquefois, mais pas toujours (R. 120, R. 121). Lorsqu'il n'y a pas de clarification nodulaire limitée, des

centres lymphocytaires, on trouve une simple hyperplasie des cellules réticulaires fixes, lesquelles apparaissent comme des espaces clairs dans la masse sombre des lymphocytes. Il en résulte un aspect en trous de mites. Nodules lympho-histiocytaires dans le poumon sans caractère spécifique avant le deuxième septenaire (R. 120). Plus tard, il y a de la fibrose disséminée.

B 2). — *Pour la voie cutanée*, les lésions du foie sont moins importantes, celles de la rate sensiblement les mêmes, sans clarification secondaire aussi précoce, tandis que le poumon est beaucoup plus atteint. Les septa inter-alvéolaires sont souvent œdématiés, infiltrés de cellules fixes hyperplasiées et de leucocytes sortis des vaisseaux turgescents. Desquamation alvéolaire assez intense, mais sans formations interstitielles ou alvéolaires caractéristiques. Pas de clarification des nodules lymphocytaires (R. 102).

B. — Huile d'olives et B. C. G.

9 injections d'huile d'olives en 42 jours et une seule injection de B. C. G.; les animaux sont ensuite sacrifiés à des intervalles variables.

Par voie	2 jours	5 jours	7 jours	12 jours
Péritonéale	R. (C).	R. (D).	R. (E).	R. (F).

A 1). — Chez les rats ayant reçu ces deux agents, après deux jours ; chez R. (C), l'épiploon montre de plus une assez forte hyperhémie, avec leucocytes pseudo-éosinophiles, dépôts amorphes et surtout une forte mobilisation des cellules fixes et des histiocytes (fig. 13). Le sixième jour, chez R. (D.), les cellules fixes néoformées ont élaboré des nappes continues de fibrocytes avec nombreux macrophages, rares lymphocytes et plasmocytes, sans cellules géantes. Fibrose considérable, micro-abcès. Des petites cellules géantes avec couronne de noyaux périphériques font leur apparition après 7 jours, mais sans arrangement folliculaire.

B 1). — L'hyperhémie est présente dans le *foie* aussi, avec hyper-leucocytose marquée et légères altérations épithéliales. Après 7 jours chez R. (E), les cellules de Kupffer sont plus ou

moins hypertrophiées; des plasmocytes apparaissent en assez grand nombre autour des ramifications portales.

Dans la *rate*, les centres lymphocytaires contiennent parfois des centres clairs avec un peu de pycnose (de même dans les ganglions péri-bronchiques); la zone péri-folliculaire marginale est très développée.

Dans le poumon, cloisons inter-alvéolaires épaissies par l'hyperhémie très marquée. Follicules lymphatiques clarifiés, avec

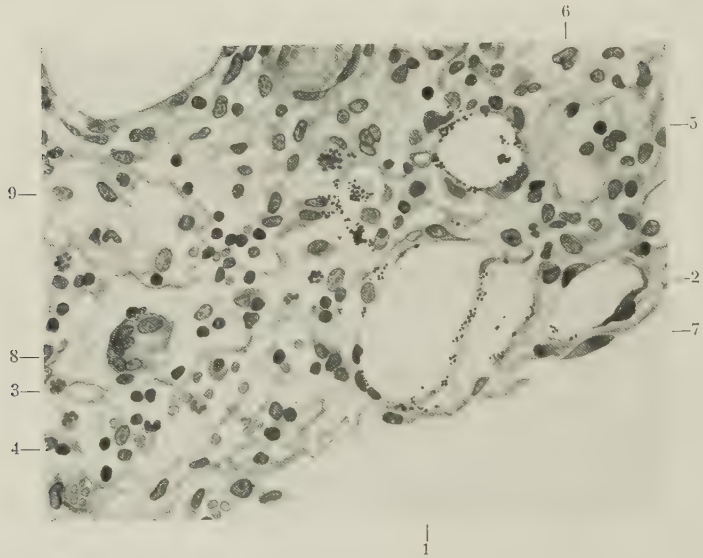

Fig. 16. — R. 127; huile-goudron, 12 jours; B. C. G., 16 jours: *1-7*, comme la figure précédente; *8*, cellule géante avec noyaux périphériques; *9*, fibroblastes de nouvelle génération.

capillaires lymphatiques bourrés de lymphocytes (exode). Manchons plasmocytaires péri-vasculaires, et amas de plasmocytes péri-ganglionnaires.

En résumé, l'addition du B. C. G. favorise la fibrose sous-péritonéale et la clarification secondaire des centres clairs des follicules lymphatiques. *Par rapport aux lésions que le B. C. G. seul produit, l'addition d'huile d'olives ralentit la formation de follicules épithélioïdes dans l'épiploon, comme il réduit la clarification des centres lymphocytaires.*

Le B. C. G. (après l'huile) augmente nettement l'intensité des

lésions par rapport à l'huile seule. Dans l'espace de 5 à 12 jours, la prolifération des cellules fixes et des adipocytes de l'épiploon passe à un degré bien supérieur à celui atteint par l'huile seulement.

C. — Goudron dilué et B. C. G.

A 1). — *Lésions locales.* — Dans le péritoine, le goudron modifie l'action du B. C. G. Les bacilles ne sont plus capables d'y

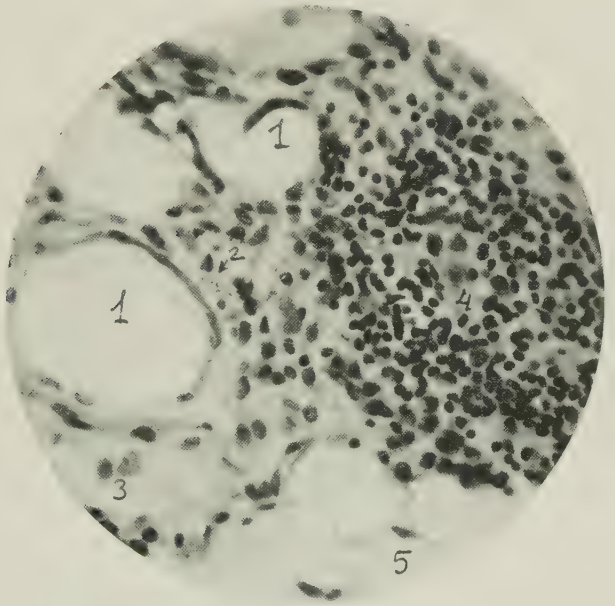

Fig. 16 *bis.* — R. 127; id. : *1*, bordure lipocytaire active; *2*, dépôt de goudron; *3*, groupe istogénétique de cellules fixes; *4*, nodule formé de cellules épithélioïdes, de lymphocytes et de macrophages; *5*, lipocytes inactifs.

provoquer des lésions folliculaires avec cellules géantes de type Langhans, lesquelles apparaissent plus ou moins tôt chez le témoin. Mais on trouve des cellules géantes, de type myéloplaxe ou de type intermédiaire (fig. 15 et 16), sans arrangement folliculaire, et leur apparition est plus tardive. Dans ces stades plus avancés, il y a un changement d'état physique des vésicules adipeuses, car l'aire libre en est occupée maintenant par un semis de fines granulations égales, à peine visibles, prenant l'éosine et l'acide

C. — **B. C. G. associé ave**

Par voie	1 jour	2 jours	4 jours	5 jours	8 jours
Péritonéale (le B. C. G. après).	R. 35. L. 107.	R. 36. L. 108.	R. 101, R. 104. L. 109.		
Péritonéale (le B. C. G. d'abord).					
Goudron intra-musculaire (B. C. G. intra-veineux).....	L. 127.	L. 128.	L. 129.		L. 130.
Sous-cutanée (le B. C. G. après).	R. 69. L. 155.	R. 70.	R. 71. L. 156	R. 108(*), R. 115.	R. 109 (**) (et 2 j. après la 2e inj.).
Sous-cutanée (le B. C. G. d'abord).					

(*) Le broyat de son foie est injecté sous la peau : au R. 137, sacrifié après 8 jours,
au R. 139, » » 21 »
et au R. 139, mort » 20 »

picrique. Vers le centre de la vésicule graisseuse, ces granulations se juxtaposent sans ordre; par contre, vers sa périphérie, elles prennent souvent un arrangement aréolaire ou filamenteux et se continuent avec des structures analogues appartenant au cytoplasme des adipocytes.

Nous sommes enclins à penser qu'il s'agit là d'une mobilisation de la graisse, d'une lipolyse — et que le support protéique qui en reste ou bien le cytoplasme hyperplasié, réactivé, tend à remplir l'espace libre qui reste. Chez les lapins, il y a fibrose diffuse

uile et le goudron.

16 jours	19 jours	22 jours	49 jours
		R. 102 (16 j. après la 2e inj. et 10 j. après la 3e inj.).	
. 127 (1 inj. B. C. G. / 6 j. libres, 2 inj. B. C. G. et 1 inj. goudron / 8 j. libres, 2 injections goudron / + 2 jours).	R. 128 (comme R. 127 + 5 j.).	R. 131 (1 inj B. C. G. / 6 j. libres, 2 inj. B. C. G. et 1 inj. goudron / 8 j., 2 inj. goudron / 8 j.)	
. 116 (et 10 j. après la 2e inj.).			
			R. 122 (1 inj. B. C. G. / 6 j., 2 inj. B. C. G. et badig. / 8 j., 2 badig. / 14 j., 3 badig. / + 21 j. R. 124 (id.).

(**) Le filtrat de son foie broyé est injecté, par voie péritonéale :
au R. 140, sacrifié après 5 jours,
et au R. 141, » » 7 »

rapide, sans participation aussi importante des lipocytes (L. 107, L. 108, L. 109); il y a aussi une histiocytose disséminée, mais le microbe ne laisse pas voir beaucoup de traces de son action : quelque micro-abcès et une hyperhémie considérable.

On y trouve seulement les synctia déjà mentionnés au sujet de l'huile et du goudron (R. 101 *b*), mais ces synctia sont tout à fait différents des cellules de Langhans, car on les trouve surtout dans les vésicules adipeuses dont les noyaux marginaux se multiplient sans plasmo-diérèse. Il en résulte un croissant à cytoplasme fine-

ment granuleux qui contient 2-5 noyaux relativement petits. La prolifération des cellules fixes y est beaucoup plus importante que chez les témoins, avec formation de fibres collagènes et de capillaires (R. 127, fig. 16 *bis*). Les jours suivants (R. 36, R. 101), les micro-abcès se nettoient peu à peu, tandis que les dépôts de goudron restent avec la même distribution fine, parfaitement tolérée en apparence par les cellules fixes qui les contiennent.

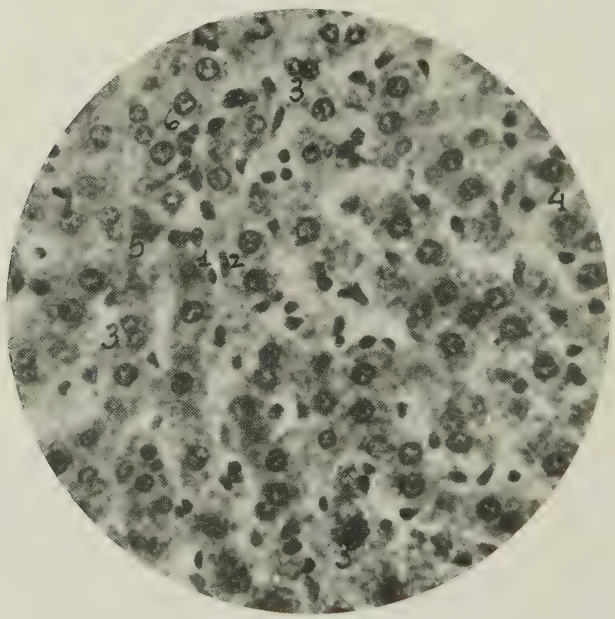

Fig. 17. — R. 35; huile-goudron, 60 jours; B. C. G., 1 jour ; *1*, noyau de Kupffer inactif; *2*, id., actif; *3*, cellules épithéliales à noyaux isogénétiques; *3*, trois noyaux isogénétiques dont un hyperchromique et deux en voie de lyse; *6*, nécrose acidophile et pycnose; sous *6*, capillaires remplis de leucocytes.

Pas de lésions folliculaires proprement dites; de rares petites cellules géantes. La fibrose est également beaucoup plus avancée chez les rats ayant subi le traitement mixte et plus tardif (R. 102, après 22 jours, fig. 14).

A 2). — Dans le derme cutané, le B. C. G. associé au goudron ne détermine pas de différences notables, pas plus que l'association goudron + bactéridie charbonneuse ou autres germes.

B 1). — *Autres lésions.* — L'association goudron + B. C. G. rend plus intenses, dans le *foie,* les lésions interstitielles ou parenchymateuses. Les pycnoses deviennent beaucoup plus fréquentes (fig. 18, 19, 20) et la réaction des cellules de Kupffer plus apparente (fig. 17). Ces lésions assez nettes dès le deuxième jour (R. 35, L. 107), le sont encore plus le troisième ou le cinquième jour (R. 36, R. 101, R. 104). La pycnose y prend parfois

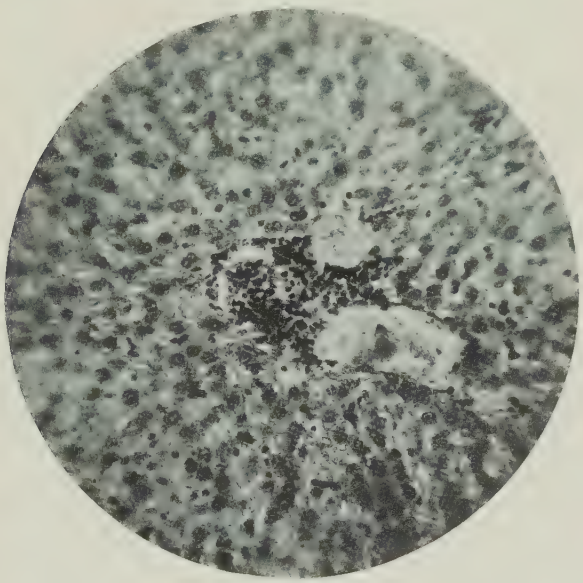

Fig. 17 *bis.* — R. 36; h.-g., 60 jours; B. C. G., 2 jours : espace porte avec vaisseaux gainés de lymphocytes, de polyblastes, de leucocytes polymorphes.

(R. 101, L. 109) un aspect très particulier. Ce sont des noyaux qui présentent encore une structure nucléaire distincte, soit dans le centre, soit à la périphérie ; la densification de la chromatine n'est que partielle, par conséquent, d'étendue et de siège variables. Le diamètre du noyau n'est pas réduit. Il en résulte, sur la coupe, des noyaux clairs normaux, les plus abondants, et des noyaux noirs. Les cellules où se trouvent ces derniers sont parfois plus homogènes et plus acidophiles, d'autres fois ne présentent cependant aucune anomalie. De ce fait, il s'agit apparemment d'une coagulation plus ou moins totale du noyau. Cette

lésion apparaît sur les coupes fixées différemment, avec ou sans paraffine. Mais, dans ce dernier cas, les noyaux noirs prennent volontiers un aspect cristallin, qui disparaît après une extraction plus prolongée par le xylol chauffé à + 38°; la paraffine y adhère donc plus intensément, par rapport aux noyaux normaux.

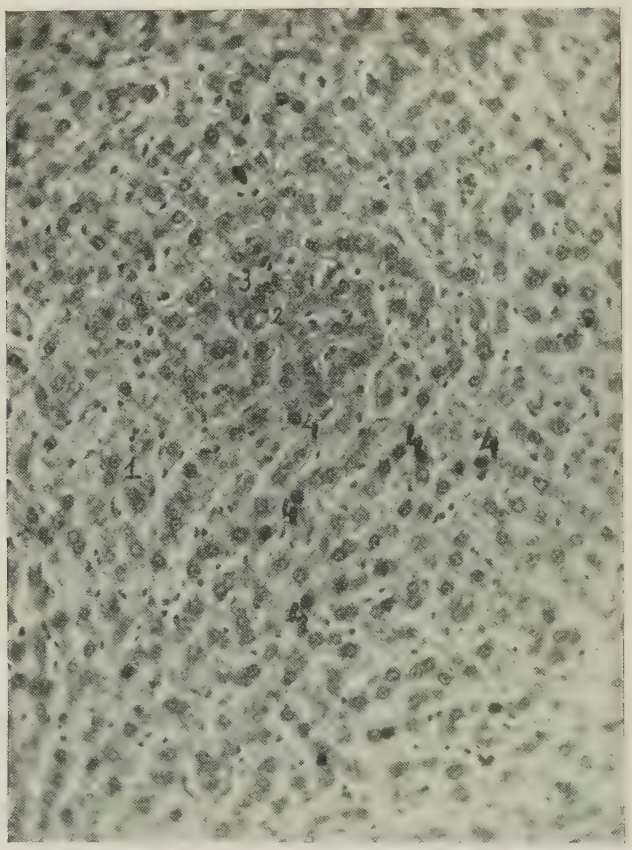

FIG. 18. — R. 101; h.-g., 60 jours; B. C. G., 4 jours : *1*, trabécules hépatiques ordinaires; *2*, trabécules réactivés : noyaux bien colorés, cytoplasme dense, grenu, peu abondant, sans vacuoles, arrangement en tourbillon; sous *3*, groupe de 3 noyaux isogénétiques; *4*, noyaux pycnotiques, sans rétraction, sans lésions cytoplasmatiques apparentes.

Les noyaux noirs se trouvent encore chez le même rat, dans l'épithélium intestinal et dans les acini et dans les îlots du pancréas. Faut-il admettre une corrélation entre cette lésion

nucléaire et la coexistence d'une broncho-pneumonie aiguë présente chez cet animal ?

Les altérations parenchymateuses du foie (état hydropique, coagulation, désintégration des trabécules) sont plus fortes chez les lapins (L. 107, L. 108, L. 109, fig. 20) ; les nodules à centres nécrotiques y sont également assez nombreux. Les cellules de Kupffer y montrent du goudron en abondance, que l'on ne trouve pas chez les témoins. Dans les *reins* : hyperhémie, nécrose

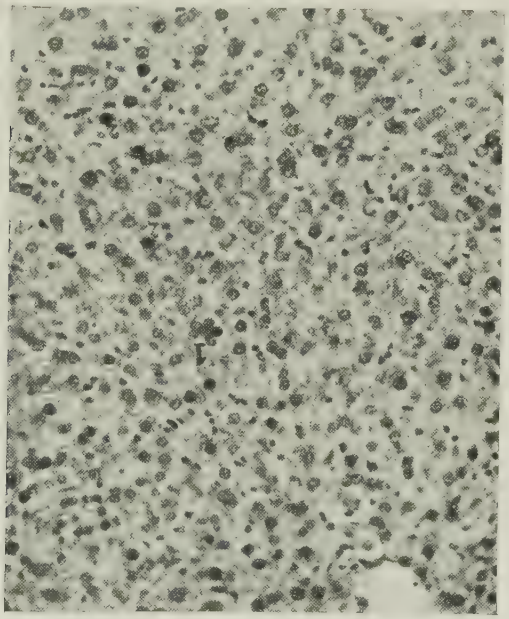

Fig. 19. — R. 101 ; id. : *1*, groupe de 5 petits noyaux isogénétiques, dont un avec pycnose sans rétraction ; *2*, pycnose sans rétraction.

acidophile, noyaux pycnotiques, lésions épithéliales diffuses (fig. 25). Lésions nettes du *poumon* (fig. 26).

La réticulose de la *rate* est plus faible après le B. C. G. seul et se passe différemment. Chez R. 35, après 24 heures, il n'y a pas de calcification aussi étendue des follicules lymphatiques ; ce processus est limité à des petites zones folliculaires sans nécrose ni phagocytose. Ce sont de simples zones de prolifération, où les petits lymphocytes sombres se transforment en gros lymphocytes clairs, avec mitoses assez abondantes et formes cellulaires

intègres (fig. 23 *bis*). Chez R. 36, il y a une atrophie des follicules malpighiens dans leur ensemble ; on n'y trouve, bien souvent, que 2-5 rangées de lymphocytes autour de l'artère centrale et la zone claire périphérique est dissociée, parfois absente, toujours très réduite. La réaction de la rate paraît être reprise par les cellules de Billroth. Nous pensons qu'il s'agit là d'une lésion toute particulière, car une pareille atrophie des corpuscules de Malpighi fut également présente chez d'autres animaux, très peu nombreux il est vrai (R. 109; R. 115, fig. 24). Tandis que chez L. 108, chez R. 101 et chez R. 104, nous trouvons une pulpe blanche abondante avec gros centres clairs et forte réticulose péri-folliculaire, tout comme chez les contrôles; mais, par rapport à ceux-ci, il y a certainement un retard assez considérable.

Comme dans d'autres cas déjà cités, un microbe par voie péritonéale, après l'application répétée de goudron, produit des lésions plus ralenties que le microbe seul.

B 2). — *Voie sous-cutanée.* — Dans le *foie,* on trouve des nodules assez abondants chez les rats, avec réaction lympho-histiocytaire ralentie et cellules de Kupffer actives (fig. 21-22). Chez les lapins, les nodules sont plus rares et ils sont parfois hémorragiques. Les cellules de Kupffer se chargent de goudron finement divisé.

Chez R. 69, R. 70, R. 71, L. 106, L. 107 et L. 109, les lésions *pulmonaires* sont toujours intenses (peut-être plus intenses que chez R. 27, R. 28, R. 100 et R. 59, R. 60, R. 61). Prolifération interstitielle, lésions alvéolaires discrètes. Après 4 jours, toutes ces lésions naturellement plus intenses, avec cette différence que l'on trouve, chez le *rat 71* (fig. 22), un processus de prolifération tout à fait particulier, sous forme de cellules à cytoplasme relativement abondant, tassées les unes contre les autres tout autour d'un petit vaisseau. D'autres éléments forment des tourbillons et présentent un corps cellulaire hyperplasié sans aucune inclusion cytoplasmique. Des capillaires de nouvelle formation y sont assez abondants. Ces nodules sont entourés par une zone d'alvéolite goudronneuse très forte à prédominance hémorragique. L'absence de leucocytes y est pratiquement complète, mais on y trouve toutefois des boules pycnotiques et des granulations libres de chromatine. Par ces caractères, les nodules sarcoïdes sus-indiqués présentent un aspect très particulier. Il est curieux de voir que les épithéliums bronchiques présentent une hyperplasie notable. On trouve assez fréquemment dans les grosses bronches

des noyaux isogénétiques. Les nodules lymphoïdes péri-bronchiques présentent une couronne de lymphocytes très abondants et un centre clair étendu.

La rate. — Rappelons que, chez les animaux traités par voie

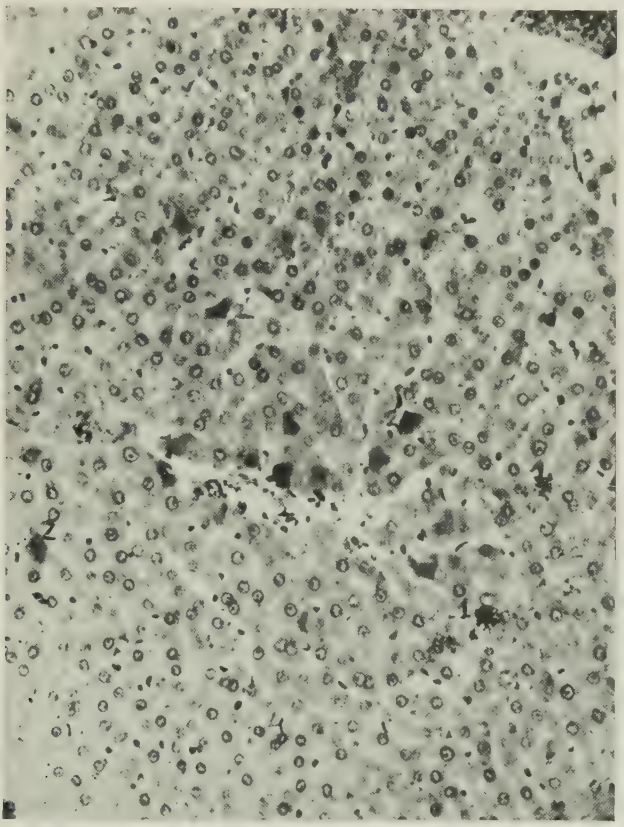

Fig. 20. — L. 109; h.-g., 60 jours; B. C. G., 4 jours : *1*, dépôt de goudron dans les cellules de Kupffer; *2*, nécrose acidophile et pycnose avec rétraction; *3*, cellule de Kupffer active sans goudron; sous *4*, noyaux isogénétiques, assez fréquents.

sous-cutanée avec du B. C. G. seul, la clarification des follicules se fait tard; elle n'est bien apparente qu'après 4 jours (R. 61), tandis que, chez R. 59 et R. 60, il y a un œdème intense de la zone claire péri-folliculaire avec nécroses nodulaires dans le follicule lymphatique (R. 60). Nous insistons ici sur ces détails pour

montrer plus nettement leurs différences par rapport aux animaux ayant reçu B. C. G. et goudron par voie tégumentaire. Chez R. 6, des nodules clairs apparaissent, dès le deuxième jour, dans les follicules. On y trouve de nombreuses mitoses, parfois hyperchromiques et en voie de nécrose pycnotique; les noyaux pycnotiques y sont également assez nombreux. Trois jours plus tard (R. 71), les mitoses sont toujours abondantes, les pycnoses, beaucoup moins, et la clarification du follicule est presque totale. Réaction diffuse des cordons de Billroth; fréquentes myéloplaxes. Parfois, il y a atrophie de la pulpe blanche (fig. 24). Il y a également des lésions interstitielles peu intenses dans le *myocarde* et le *rein* (R. 108); dans le *poumon,* lésions connues de pneumopathie goudronneuse.

⁂

Chez les animaux traités avec du goudron par *voie intra-musculaire* (L. 127) ayant reçu, par-dessus, du B. C. G. en injections intra-veineuses, après 24 heures, on trouve de nombreuses cellules hépatiques avec granulations de goudron, ces dernières étant plus abondantes dans les cellules de Kupffer. La nécrose acidophile des cellules hépatiques est assez fréquente. Infiltration interstitielle avec histiocytes hyperplasiés. Pas de pycnose comme chez les animaux traités par voie péritonéale (L. 107, L. 108, L. 109). Anysocarye très marquée. Pas de lésions nodulaires.

Intense prolifération interstitielle au niveau du *poumon,* avec nombreuses cellules alvéolaires chargées de goudron.

Après 2 jours : fines granulations de goudron dans le foie; réaction plus marquée des cellules de Kupffer, lesquelles sont hypertrophiées et mobilisées. Dans la rate, granulations de goudron retenues par les cellules de la pulpe rouge.

Après 8 jours : le foie montre des nodules histiocytaires et leucocytaires avec ou sans nécrose, parfois des thromboses capillaires, une surcharge pigmentaire, de rares cellules kupfférienes. Infiltration leucocytaire péri-vasculaire. Nodules folliculaires plus ou moins bien délimités dans le *poumon* avec nombreuses cellules géantes, avec prolifération des éléments fixes et infiltration des lymphocytes, de polyblastes et de cellules épithélioïdes. Très rarement : processus d'alvéolite hémorragique. Les dépôts de goudron sont assez rares et réduits à des fines granulations noires. Ce sont donc des lésions de même type et de même intensité, excepté pour les lésions dues au B. C. G., lesquelles ne paraissent pas influencées par le goudron.

*
**

On trouve des lésions décapitées, *lorsque le B. C. G. a été inoculé le premier et le goudron ensuite,* après un intervalle assez

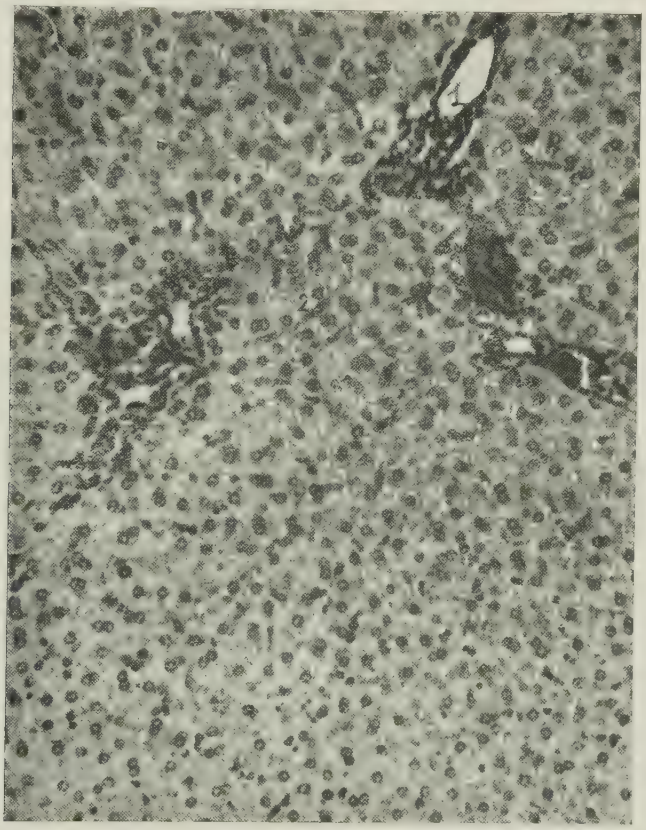

Fig. 21. — R. 70; B. C. G., voie sous-cutanée, 2 jours; badigeonnage, 60 jours : sous *1*, infiltration de lymphocytes, de polyblastes et de leucocytes ; sous *2*, cellules de Kupffer actives.

rapproché pour ne pas laisser se développer les lésions caractéristiques dues au microbe.

Chez R. 127, R. 128 et R. 131, traités par voie péritonéale, les lésions du péritoine (fig. 27 *bis*), du foie, de la rate et du poumon n'arrivent pas à se constituer pleinement; on trouve partout les

signes d'une inflammation assez active pour déterminer partout des infiltrations interstitielles formées de rares leucocytes polymorphes et surtout de lymphocytes et de polyblastes, sans cellules géantes, sans diposition folliculaire bien définie. Dans le péritoine, chez R. 127, il y a de nombreux macrophages, histiocytes, polyblastes, — mais pas de cellules géantes. Dans la rate, il peut y avoir une atrophie partielle des follicules (R. 122, R. 124).

Dans le *poumon,* il existe toutefois l'alvéolite goudronneuse et la prolifération interstitielle due à cet agent, mais pas de lésions folliculaires, même après 22 jours (R. 131); il en est de même pour l'épiploon.

Le B. C. G. influence à son tour les lésions goudronneuses de l'épiploon, où l'on trouve du goudron non seulement dans les syncytia, mais dans des éléments libres aussi. On dirait que toute la réaction du tissu lâche épiploïque est dirigée vers la production d'éléments libres et que, de ce fait, la production des syncytia, survenue plus tard, n'est plus la seule à accompagner le goudron. Les lésions locales chez R. 122 et R. 124 ne sont pas très différentes de celles déjà connues.

⁂

Quelques animaux ont reçu sous la peau du *broyat de foie* provenant du rat 108 ayant reçu du B. C. G. et du goudron par voie cutanée (R. 137, R. 138, R. 139). Il n'en découle pas de lésions épiploïques, mais le foie de ces animaux présente des lésions interstitielles assez nettes : nodules à lymphocytes, polyblastes, histiocytes et plasmocytes, sans réaction vasculaire actuelle et sans lésions épithéliales notables. Dans la rate, il y a une hyperhémie assez intense, avec réticulose diffuse; de même, dans les poumons, il y a de l'hyperhémie, avec clarification des nodules lymphatiques. Rien à noter pour les autres tissus. Il ne s'agit, somme toute, que d'une réaction banale de moyenne intensité.

Il n'en est pas de même avec le filtrat de foie provenant de R. 109, lequel avait reçu 2 injections de B. C. G. et du goudron par voie cutanée, et fut sacrifié 8 jours après la première inoculation. L'épiploon des deux rats (R. 140 et R. 141) injectés avec ce filtrat montre, après 5-7 jours, des lésions très nettes de type sous-aigu. Les mailles épiploïques sont infiltrées de lymphocytes, de polyblastes, de plasmocytes et de macrophages ; on y trouve également par endroits, de gros éléments clairs, épithélioïdes,

occupant le centre des nappes lymphoïdes. L'hyperhémie est modérée. Il est difficile de préciser s'il s'agit d'une réaction inflammatoire ou purement irritative, produite par quelque principe irritant abiotique. Pour cette hypothèse plaiderait la situation le plus souvent superficielle des foyers d'infiltration cellulaire. D'ailleurs, les cellules fixes, fibrocytes et dipocytes, n'y participent pas. En même temps, les lésions parenchymateuses du foie sont beaucoup plus fortes que chez les animaux précédents — et la réticulose de la rate s'accompagne de clarification nodulaire secondaire des centres lymphocytaires.

*
**

Il est très intéressant de comparer entre eux ces trois agents, le B. C. G., l'huile et le goudron, au point de vue de leur action isolée ou combinée.

S'il faut comparer les effets du goudron + B. C. G. avec les effets du B. C. G. seul, nous avons constaté que les nodules nécro-histiocytaires se constituent plus lentement chez les animaux traités par le goudron (voie péritonéale). Dès le deuxième jour, il y a des traînées de leucocytes mélangées d'histiocytes et les cellules épithéliales deviennent homogènes et acidophiles, tandis que les cellules de Kupffer se tuméfient et se libèrent.

Nous avons vu que le foie présente une lésion nucléaire très particulière, associée avec une néoformation de cellules hépatiques. Le manque de réaction leucocytaire et le peu de réaction kupfférienne montrent qu'il s'agit d'un processus épithélial strictement limité et quasi-spécifique. Il est d'autant plus intéressant de remarquer que d'autres cellules épithéliales provenant du feuillet endodermique présentent la même lésion, comme le pancréas et la muqueuse intestinale, tandis que le rein, la rate, le cœur et le poumon ne la présentent pas.

Pour la peau badigeonnée, l'inflammation que le goudron provoque dans le derme sous-jacent retient plus longtemps, paraît-il, les bacilles, car les nodules sont plus nombreux chez les animaux sans goudron; l'état local du tissu conjonctif modifie la généralisation de l'agent microbien et joue le rôle d'un modérateur. Cet effet modérateur est encore plus net pour la série intra-péritonéale, — excepté pour R. 101, chez lequel apparaît une lésion de qualité particulière, sous forme de coagulation partielle de la chromatine nucléaire.

Pour l'épiploon, la présence du goudron favorise la formation des syncytia même en dehors des foyers goudronneux.

L'association goudron + B. C. G. favorise la nécrose de certaines cellules réticulo-endothéliales de la rate chez les animaux badigeonnés; et, au contraire, ces nécroses sont plus fréquentes

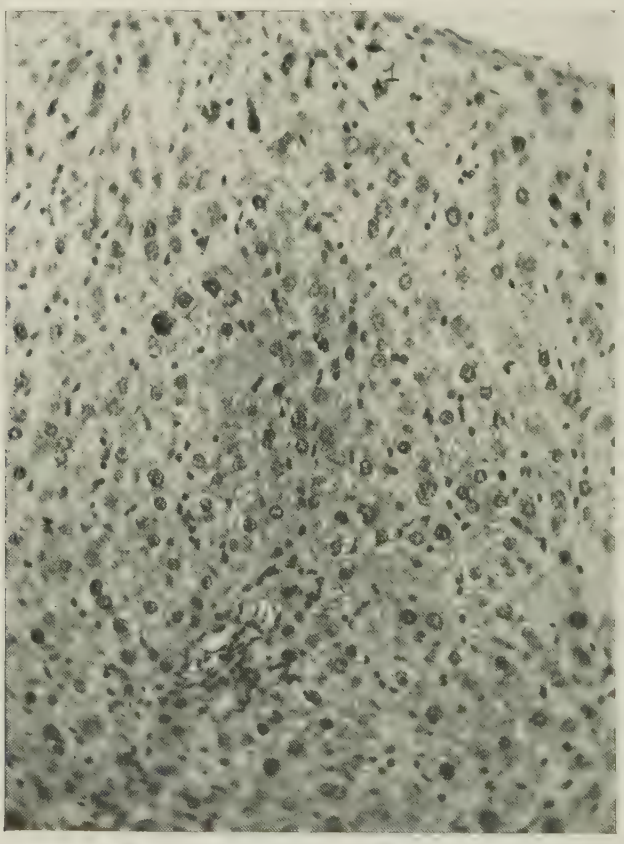

Fig. 22. — R. 71; badigeonné, 60 jours; B. C. G. sous-cutané, 4 jours; désorganisation des trabécules hépatiques : *1*, épithélium en dégénérescence vacuolaire et noyau en voie de lyse; *2*, noyau en pycnose sans rétraction; *3*, gros noyau en pycnose.

chez les témoins si on a eu recours à la voie intra-péritonéale. Par son inertie physique, le goudron protège, sans doute, parce qu'il enrobe un grand nombre de germes inoculés.

Dans le poumon, où le goudron provoque, indifféremment de

son mode d'administration, une prolifération des cellules alvéolaires ou interstitielles et de la trame collagène allant jusqu'à la formation de nodules sarcoïdes, les contrôles ne présentent que des lésions aiguës ou anciennes, mais toujours nodulaires. En préparant une pneumopathie chronique à la fois scléreuse et proliférante, le goudron est responsable pour les suffusions sanguines et les foyers apoplectiques qui s'y trouvent si le B. C. G. suit l'action du goudron.

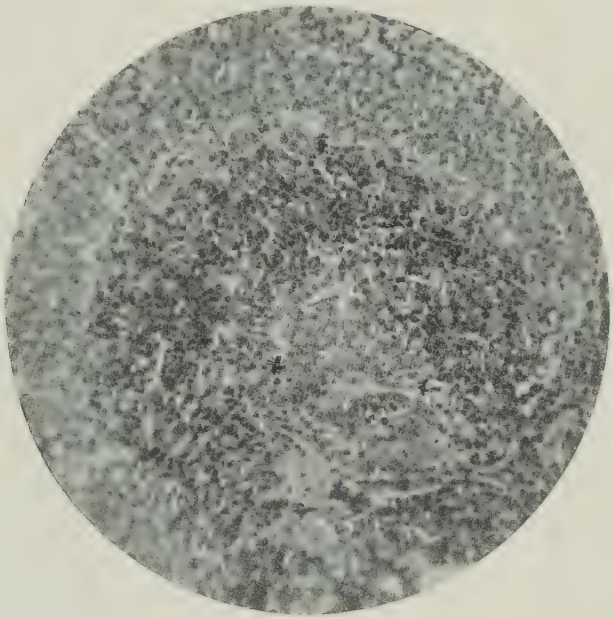

Fig. 23. — R. 71; badigeonné, 60 jours; B. C. G., sous-cutané, 4 jours : corpuscule de Malpighi avec gros centre clair et macrophagie, sous *(X)*.

Par rapport à l'huile simple, l'addition du B. C. G. agit comme excitateur de la prolifération cellulaire; entre les deux, il y a différence de degré et non de qualité. Voyons maintenant quelles relations existent entre cette inflammation mixte et celle produite par le B. C. G. seul.

Sans revenir sur les détails déjà connus, rappelons seulement que le B. C. G. seul produit dans l'épiploon du rat des formations folliculaires, lymphocytaires, épithélioïdes et giganto-cellulaires, — et que ces formations sont totalement absentes chez

les rats ayant reçu le B. C. G. *après* l'huile. Cette dernière ralentit en quelque sorte l'action du microbe et en modifie le mode d'action. Chez R. 117, R. 28, par exemple, après deux jours, l'hyperhémie, l'afflux des leucocytes et l'abondance des micro-abcès dépassent de beaucoup la réaction de même âge avec huile.

Par rapport au B. C. G. pur, l'action mixte modifie la qualité de la réaction histologique. Un autre type de réaction histologique s'y produit, lequel n'arrive pas aux caractères pathognomoniques du B. C. G. Et pourtant l'action de ce germe n'est aucunement diminuée comme intensité, il y a tout simplement un autre tableau final, donc une orientation différente dès le début.

En effet, à côté des micro-abcès à leucocytes polymorphes, produits par le B. C. G. seul ou à la suite de l'huile, il y a, avec le microbe seul, une prolifération des cellules hématogènes et histiogènes dont les dérivés élaborent des follicules ou des nappes giganto-cellulaires. Par contre, lorsqu'il y a action mixte, la prolifération cellulaire s'oriente vers la fibrose, après une microphagocytose et une macrophagocytose rapides, cependant que les micro-abcès évoluent sur leur propre compte, sans aucune tendance organisatrice de leur périphérie, peut-être parce que tout l'effort plastique du tissu est orienté dans une autre direction.

L'action du B. C. G. venant à la suite d'une application d'huile et de goudron, toujours par voie péritonéale, y provoque des lésions au sujet desquelles les mêmes remarques s'imposent qu'au sujet du B. C. G. après l'huile d'olives. Dans de pareilles conditions, il n'y a plus de lésions nettement attribuables au B. C. G. On trouve des micro-abcès sans goudron et des dépôts irréguliers de goudron à la surface ou à l'intérieur de l'épiploon, avec prolifération des cellules fixes et des adipocytes, ainsi que des histiocytes et des polyblastes. Mais ces éléments néoformés ne tendent aucunement à élaborer des follicules — et les cellules de type Langhans ne s'y trouvent pas (R. 35, R. 36, R. 101).

Plus l'action du goudron est prolongée, plus l'innocuité histologique locale est marquée vis-à-vis du B. C. G. (R. 102, R. 104). Chez ces animaux, il y a une fibrose diffuse avec adipocytes actifs, avec remaniement du dépôt graisseux, avec histiocytose diffuse; même les micro-abcès sont devenus très rares.

TROISIÈME SÉRIE

***A.* — Staphylocoque seul.**

Par voie	1 jour	2 jours	3 jours	4 jours	5 jours	8 jours
Péritonéale	L. 115.			L. 116.		
Intra-veineuse	L. 151.	L. 152.		L. 153.		
Sous-cutanée	R. 44.		R. 45.		R. 46.	R. 65.

A 1). — *Lésions locales.* — Dans l'épiploon apparaissent rapidement des micro-abcès, tandis que l'hyperhémie, l'hyperdiapédèse et l'œdème inflammatoire rendent l'épiploon du lapin beaucoup plus dense et moins transparent qu'à l'état normal; les lésions en sont néanmoins relativement peu brutales.

A 2). — Le staphylocoque injecté sous la peau du rat suscite une pyogénèse rapide nettement encerclée par une barrière plus ou moins continue de cellules fixes : des leucocytes y arrivent à la faveur de l'hyperhémie très marquée, tandis que les cellules fixes doivent parfaire d'abord toute la série des étapes qui les mènent de leur simple tuméfaction avec basophilie exagérée jusqu'à la mobilisation totale. Œdème collatéral, traînées leucocytaires et histiocytaires à distance (fig. 28).

B 1). — *Lésions à distance.* — La leucocytose et l'hyperhémie sont générales; de plus, dans le *foie*, des infiltrations leucocytaires et histiocytaires autour des vaisseaux portes, invadent parfois les lobules. Au début, peu ou pas d'altérations épithéliales, cellules de Kupffer inactives. Il n'y a pas de nodules nécrotiques ou de micro-abcès avant le troisième jour après l'incorporation du microbe, ce qui amène une fonte rapide des parcelles de tissu envahi. Ces micro-abcès forment souvent des chapelets le long des vaisseaux. Plus tard, vers la fin du premier septenaire, les cellules de Kupffer commencent à se mobiliser, tandis que les cellules épithéliales progressent et l'anisocarie devient très nette (R. 65, fig. 29). Dès le 6e jour, chez R. 46, il y a des lésions épithéliales assez nettes.

Pour les autres viscères, on peut trouver : une néphrite glo-

mérulaire et interstitielle aiguë; un catarrhe des sinus (hyperhémiques) dans la rate (R. 44, fig. 30; L. 151) et, plus tard, des micro-abcès spléniques à fonte rapide et une néphrose surajoutée (R. 45). Finalement (R. 65), les septa inter-alvéolaires font voir aussi une discrète réaction histiocytaire plus marquée encore autour des vaisseaux. Il faut toutefois remarquer que les micro-abcès de la rate constituent une particularité de la voie péritonéale, puisque les autres animaux de la même série (R. 44, R. 45, R. 65) ne nous font voir que les lésions habituelles de la rate en pareille occasion, c'est-à-dire une clarification nodulaire des follicules lymphocytaires, avec pycnose dont les débris disparaissent, et il n'en reste que les gros lymphocytes avec plus ou moins de mitoses.

B. — Staphylocoque et l'huile d'olives.

Huile d'olives, 9 injections pendant 42 jours ; ensuite, une seule injection de staphylocoques ; sacrifiés à des intervalles variables.

Par voie	1 jour	5 jours	12 jours
Péritonéale	R. (K).	R. (M.)	R. (L.)

A 1). — Le staphylocoque, appliqué par voie péritonéale à la suite de l'huile, provoque des micro-abcès à centre chargé de boules pycnotiques et à périphérie leucocytaire. Dans leur intervalle, les nappes de cellules fixes proliférées transforment l'épiploon en une masse épaisse, rigide, où quelques vésicules graisseuses persistent encore. Il y a de l'œdème lorsque le microbe est relativement récent et des masses amorphes, fibrinoïdes et granuleuses ensuite. Les lipocytes sont fréquemment transformés en syncytia.

B 1). — Dans le foie et dans la rate, il n'y a que des lésions vasculaires peu importantes, tandis que les follicules lymphatiques intestinaux sont les plus aptes à réagir : on y trouve une hypertrophie des cellules réticulaires.

C. — **Staphylocoque, huile et goudron.**

Par voie	1 jour	2 jours	3 jours	4 jours	5 jours	8 jours
Péritonéale	L. 105.	—	—	L. 106.	—	
Cutanée et sous-cutanée..	R. 54. L. 135.	L. 136.	R. 55.	L. 137.	R. 56.	R. 75.

A 1). — Excepté la présence du goudron en dépôts massifs ou bien finement divisés dans les syncytia, il n'y a pas de différences essentielles par rapport aux animaux traités par l'huile et le staphylocoque.

A 2). — Lorsque l'action du germe a été précédée par des badigeonnages au goudron, les lésions locales se présentent différemment. Les travées assez épaisses et irrégulières du derme et de l'hypoderme sont dissociées par des traînées de leucocytes et de cellules fixes plus ou moins mobilisées et basophiles prolongeant, comme autant de racines, des micro-abcès à centre nécrotique, moins nombreux et plus petits que chez le contrôle. Ce n'est là qu'une conséquence purement mécanique déterminée par la fibrose diffuse, cicatricielle du derme, provoquée par les badigeonnages répétés. Ces derniers ont provoqué R. 54, les folliculomes déjà décrits par les auteurs classiques : bulbes pileux hypertrophiés, avec cellules qui commencent à paraître polymorphes, et avec mitoses. Des perles épithéliales commencent à s'y former, indiquées par une stratification plus ou moins avancée des cellules épineuses. Chez R. 36, le goudron se trouve présent dans le derme profond, et les cellules fixes du derme prolifèrent intensément autour des bulbes pileux irrités par le goudron.

B 1). — Pour les *lésions à distance,* le foie des lapins traités par voie péritonéale présente une intégrité relative et un retard des lésions épithéliales ou interstitielles, malgré la présence du goudron (fig. 32 et 33). Chez les rats après badigeonnage (R. 54), les nodules sont plus précoces, dès le 2e jour, et plus abondants dans le *foie* dont la participation kupfférienne est également remarquable, se manifestant comme hypertrophie et desquama-

tion. Les dépôts de goudron sont assez étendus, toujours finement granuleux. Les cellules épithéliales peuvent en contenir également. Ces dernières sont d'ailleurs sensiblement plus atteintes chez R. 56 qu'elles ne le sont chez R. 46 (contrôle); trabécules désorganisés, cellules homogènes acidophiles ou très vacuolisées, noyaux fripés, ou bien en voie de lyse, plus rarement pycnotiques. Les cellules de Kupffer et les histiocytes péri-portaux sont encore plus actifs le 9e jour. Les nodules histioïdes (R. 56) peuvent présenter une disposition concentrique en bulbe d'oignon des cellules de Kupffer. Chez R. 75, il y a des lésions épithéliales et interstitielles comme chez le contrôle de même durée.

Dans la *rate,* suppression pratique des lésions chez les lapins. Quant aux rats, il est remarquable de voir la réaction massive des corpuscules de Malpighi après 24 heures, avec clarification presque totale des follicules lymphocytaires. Plus tard (R. 55), des nécroses apparaissent dans les cordons de Billroth ou dans la périphérie des corpuscules de Malpighi, ces nécroses forment le centre de nodules nécrotiques (R. 56), tandis que la clarification des corpuscules persiste. Plus tard, encore, le 9e jour, les nodules nécrotiques paraissent hyalins par détersion, tandis que la pulpe réticulaire paraît plus réduite comme étendue.

Le *poumon* réagit avec une hyperhémie intense et une alvéolite séreuse considérable par son étendue et sa dissémination; mais ce sont là des épiphénomènes dus au goudron, de même que les foyers d'apoplexie, que l'alvéolite catarrhale et desquamative avec cellules à pigment noir et que l'épaississement diffus des cloisons inter-alvéolaires. Les nodules lymphatiques présentent des foyers de clarification secondaire. Chez les lapins, les lésions sont moins intenses et la pneumopathie goudronneuse moins importante.

Il est intéressant de voir que les cellules fixes et les histiocytes de l'épiploon réagissent un peu même chez les rats traités par voie cutanée; cette réaction commence dès le premier jour et reste dans des limites de moyenne intensité.

La réaction rénale est moins intense chez les rats de cette série que chez le contrôle. Par contre, les lapins peuvent montrer une néphrite hémorragique nettement caractérisée (L. 136), tandis que le contrôle (L. 152) ne montre que des altérations épithéliales peu intenses.

En résumé, dans le foie, l'association goudron-staphylocoque (voie cutanée) produit des nodules nécrotiques relativement plus nombreux et plus récents; ils y apparaissent le 2e jour, tandis

que, chez le contrôle, ils leur faut 2 jours de plus. En outre, le goudron augmente comme étendue et intensité les altérations épithéliales produisant des images de dégénérescence nucléaire (karyolyse) assez fréquentes.

La rate paraît protégée en quelque sorte par le goudron; les lésions y sont plus tardives et moins nombreuses. Dans le poumon, l'irritation chronique produite par le goudron produit des lésions secondaires dues peut-être à la préexistence de cette pneumopathie à tendance sclérosante.

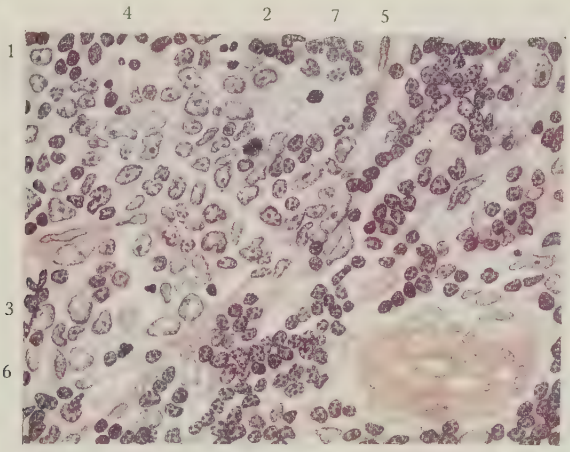

Fig. 23 bis

Fig. 23 *bis*. — R. 35; h.-g., 60 jours; B. C. G., 1 jour; zone folliculaire en voie de clarification avec : *1*, gros lymphocyte; *2*, mitose; *3*, cellule réticulaire; *4*, macrophage; *5*, fibrocyte; *6*, histiocyte; *7*, petit lymphocyte.

Le rein ne montre une différence nette que chez les lapins : excès de lésions après l'irritation associée.

Quant à la peau, le microbe, dans ces expériences, ne paraît exercer aucune réaction sur les lésions épithéliales. En ce qui concerne le derme sous-jacent, le goudron y prépare une fibrose cicatricielle capable de modifier le tableau de la pyogénèse staphylococcique dans ce sens que les fusées leucocytaires y sont plus fragmentées et le plus souvent étirées en longueur.

Enfin, l'huile d'olives associée avec ce germe, produit des lésions qui rappellent celles du goudron + microbes, — au degré

d'intensité près, et certains caractères mis à part que nous connaissons déjà et qui sont dus à l'irritation assez spéciale par l'huile.

Il y a donc des différences qualitatives : la réaction de l'épiploon, lesquelles sont de même ordre que celles observées au sujet du B. C. G.

Rappelons également que l'action de l'huile est pratiquement tout aussi considérable que celle du goudron; ces deux substances agissent par leur viscosité d'abord, en rendant plus difficile la diffusion des germes. Ces substances agissent également par leur toxicité, beaucoup moindre chez l'huile; ce sont là leurs ressemblances, car leurs autres propriétés sont divergentes : insolubilité partielle du goudron, toxicité beaucoup plus grande, particularités d'action sur les cellules fixes et les cellules réticulo-endothéliales déjà indiquées par le B. C. G.

QUATRIÈME SÉRIE

A. — Rats traités par la bactéridie charbonneuse seule.

Par voie	Sacrifiés après 1 jour	2 jours	3 jours	4 jours	8 jours
Péritonéale	R. 4, R. 7, R. 23.	R. 5.	R. 6, R. 24.	R. 26.	—
Sous-cutanée	R. 42.	R. 43, R. 58.	R. 57.	—	R. 64.
Sous-cutanée (grande dose).....	R. 84.	—	—	R. 85.	—

A 1). — *Comme lésions locales,* L'ÉPIPLOON montre une réaction aiguë très intense avec nombreux nodules microscopiques, isolés ou confluents, formés de leucocytes plus ou moins détruits, avec hématies et dépôts de fibrine. Des histiocytes et des macrophages forment une couronne continue autour des micro-abcès. De rares nodules lymphocytaires et histiocytaires y sont également présents, avec une participation des cellules fixes, d'autant plus intense que la survie de l'animal est plus longue (fig. 35).

A 2). — La voie *sous-cutanée* y produit localement une réaction aiguë nettement limitée, de même type, persistante, avec tendance à l'incapsulation.

B 1). — *Les lésions de proche en proche* et les lésions *à distance* traduisent une infection contre laquelle l'organisme lutte par la formation de nombreux foyers.

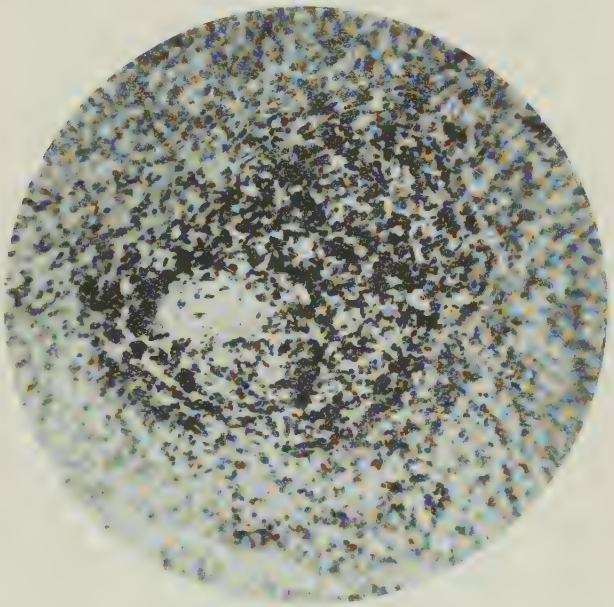

Fig. 24. — R. 115 badigeonné ; B. C. G. 5 jours : follicule splénique en voie d'atrophie.

Le plus atteint est le *foie*. La réaction débute par une hyperhémie extrême, avec hyper-leucocytose intra-vasculaire. On y trouve de nombreux éléments à noyaux ronds, lesquels ne proviennent pas des cellules de Kupffer, puisque ces dernières ne montrent aucune réaction nette dans cette série (R. 4, R. 7, R. 23) ; ce sont des cellules apportées par la circulation portale et qui doivent apparemment leur origine à l'infection massive du péritoine. Des embolies doivent se produire ci et là, amenant la formation de rares nodules nécrotiques où les leucocytes

affluent (fig. 37). Les cellules épithéliales montrent parfois une nécrose acidophile totale, avec pycnose et désintégration des trabécules (fig. 36).

Dans les *autres viscères,* seules l'hyperhémie et l'hyper-leucocytose sont présentes (cœur, poumon, rein, intestin, pancréas),

Fig. 25. — L. 109; h.-g., 60 jours; B. C. G., 4 jours : vaisseaux rénaux fortement infiltrés de leucocytes et de lymphocytes.

excepté pour la *rate,* laquelle montre en plus une tuméfaction des cellules des cordons de Billroth, avec tendance à la desquamation, associées avec une clarification des follicules lymphatiques. C'est-à-dire que les corpuscules de Malpighi, au lieu de consister en un amas central de lymphocytes entourés d'une zone

claire extérieure, les deux zones étant séparées par une rue claire, plus ou moins continue, libre de cellules, — présentent, parmi les petits lymphocytes raréfiés, d'autres beaucoup plus volumineux et plus clairs et des cellules réticulaires hypertrophiées, sans nécroses ni macrophages, avec mitoses assez rares,

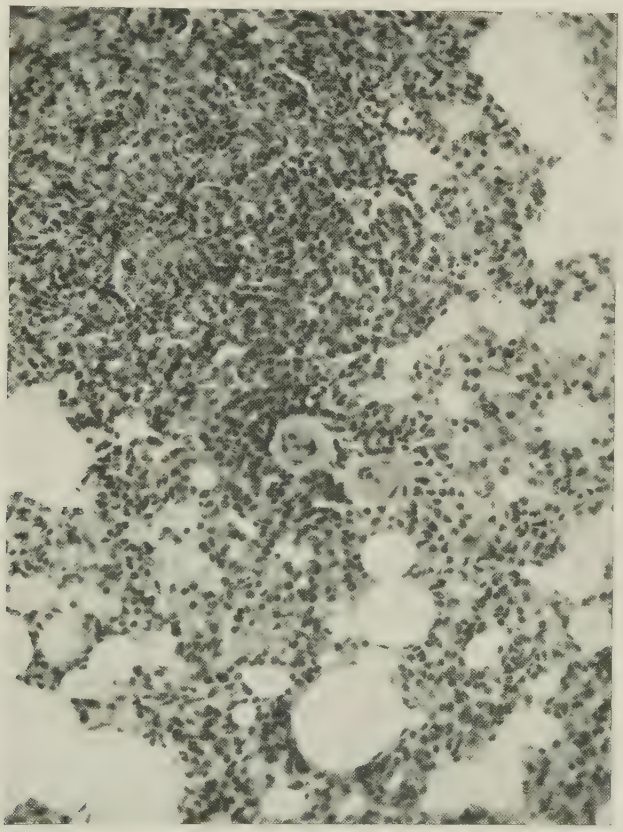

Fig. 26. — R. 102; h.-g., 60 jours; B. C. G., 22 jours : *1*, alvéolite séreuse; *2*, alvéolite goudronneuse, pneumopathie goudronneuse alvéolaire et interstitielle.

sans myéloplaxes (lesquels restent toujours dans la pulpe rouge). Ce stade dure environ deux jours et disparaît ensuite, car les petits lymphocytes redeviennent les plus nombreux.

Deux jours après (R. 5), les nodules nécrotiques deviennent plus fréquents dans le foie et font leur apparition dans la rate;

les épithéliums hépatiques sont plus fréquemment le siège d'altérations dégénératives : état homogène acidophile ou, par contre, état vacuolaire avec désintégration du cytoplasme et pycnose. Après trois et quatre jours chez R. 6, R. 24, R. 26, des nodules lympho-histiocytaires font leur apparition dans le poumon ; le rein montre parfois une glomérulo-néphrite aiguë bien caractérisée (R. 6). Les nodules hépatiques subissent de plus en plus une évolution lympho-histiocytaire, mais les cellules de Kupffer sont restées inertes cependant.

B 2). — Tout ceci concerne les animaux traités par voie intra-péritonéale ; *ceux traités par voie sous-cutanée* montrent, dans les viscères, des lésions relativement moins intenses après 24 heures (R. 42, R. 84), à l'exception du rein, lequel présente plus de lésions glomérulaires et tubulaires que dans la série précédente. Les lésions s'accentuent encore les jours suivants (R. 43 et R. 58, R. 57, R. 85, R. 64) avec une tendance à la formation de foyers apoplectiques dans le poumon et dans le foie, lorsque de plus grandes doses ont été employées (R. 84, R. 85). Le *myocarde* est rarement atteint; chez R. 42, il y a des nodules interstitiels leuco-histiocytaires.

Il est intéressant de souligner l'absence de participation kupfférienne ; il en est de même pour les endothéliums de la rate. Par contre, les cellules histiocytaires péri-adventitielles, interstitielles, les fibrocytes, même du tissu lâche sous-péritonéal, réagissent fortement par leur mobilisation, leur prolifération, leur nécrose, — phénomènes qui vont de pair avec la réaction vasculaire : hyperhémie, hyper-leucocytose intra-vasculaire et parfois extra-vasculaire.

Les nodules histiocytaires ne sont présents dans le foie que chez R. 85, lequel a reçu une grande dose de microbes par voie sous-cutanée, 4 jours auparavant ; on voit nettement que ces nodules consistent, pour une large part, en éléments dérivés des cellules de Kupffer. Ce sont des localisations très bien limitées, où la prolifération kupfférienne participe pour la majeure partie tout au moins.

Dans la rate, les nodules nécrotiques sont plus précoces que pour les animaux injectés dans le péritoine, puisqu'ils apparaissent dès le second jour (R. 42) ; plus tard, ces nodules s'effacent un peu, puisque les leucocytes polymorphes sont mélangés d'éléments fixes proliférés, ce qui fait que la limite des nodules devient moins apparente (R. 58). Dès le 4e jour

apparaissent dans le centre foncé des corpuscules malpighiens, des zones claires (R. 57), ce sont de gros lymphocytes avec de très nombreuses mitoses qui montrent une activité hyperplasique remarquable.

***B.* — Goudron et bactéridie charbonneuse.**

Traités par voie	Sacrifiés après 1 jour	2 jours	3 jours
Péritonéale	R. 14, R. 31.	R. 15.	R. 16, R. 32. R. 34.
Sous-cutanée (petites doses)	R. 52.	R. 53.	R. 67.
Sous-cutanée (grandes doses)	R. 94.	—	—

A 1). — Comme *lésions locales,* l'épiploon montre plus de nécrose que chez les témoins ; les cellules péritonéales, souvent détruites, laissent à nu le tissu sous-jacent fortement œdématié, infiltré de nodules goudronneux ou bactériens. Les premiers contiennent des cellules fixes hyperplasiées, des symplastes, des macrophages, formant un tissu continu. Dans ce dernier, les micro-abcès bactériens se taillent des territoires très foncés de couleur, grâce à leur extrême richesse en noyaux leucocytaires plus ou moins altérés, lesquels sont rapidement enlevés par la suite, — et il en reste soit des micro-abcès vidés, soit des plages hyalines et amorphes, parmi les nappes de tissu de granulation riche en cellules (fig. 39 et 40).

L'hyperhémie et les hémorragies y sont également plus intenses, par rapport aux contrôles, dès le 2e jour (R. 14, R. 31). Plus tard (R. 15, R. 16, R. 32, R. 34), il n'y a pas de différences quantitatives ou qualitatives notables, excepté la présence du goudron et les réactions qu'il provoque par lui-même. Il y a toutefois une plus abondante prolifération des cellules fixes et une organisation conjonctive précoce, avec moins de concentration leucocytaire. On dirait que l'action prolongée du goudron a préparé en quelque sorte les tissus et modifié le temps de leurs réactions.

A 2). — Pour la peau, les lésions épithéliales goudronneuses et les lésions microbiennes sous-cutanées semblent n'exercer aucune influence réciproque (fig. 41).

B 1). — *Lésions de proche en proche et lésions à distance.* — Il est remarquable de voir que, dès le second jour, pour la voie

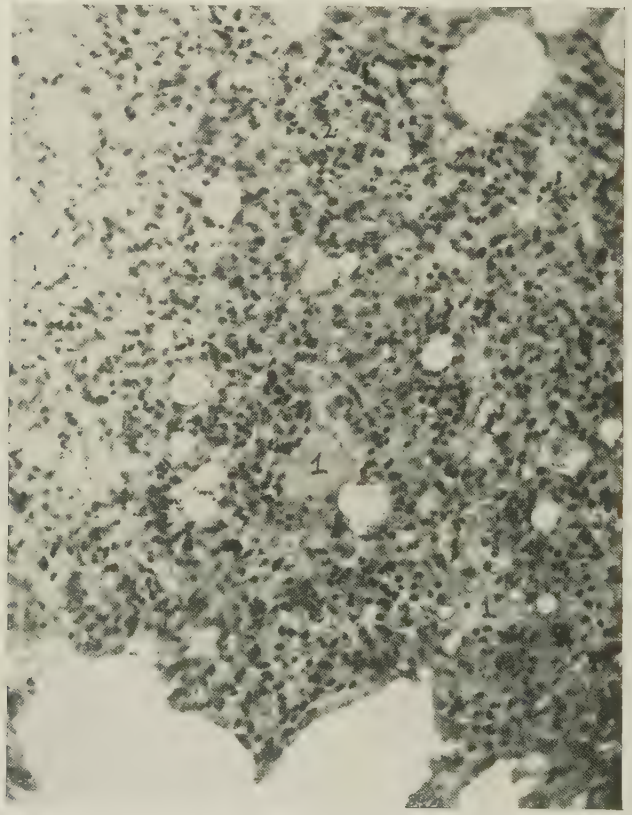

FIG. 27. — R. 10; badigeonné, 60 jours; B. C. G. sous-cutané, 4 jours : nodule de prolifération sarcoïde dans le poumon.

péritonéale, le FOIE présente très peu de nodules et ceux-ci ne contiennent que des leucocytes en petit nombre (R. 14, R. 31, R. 15; fig. 42). Les nodules à zone nécrotique ne font leur apparition que vers le 3e jour (R. 16, R. 32, R. 34) et restent peu nombreux. Par contre, les lésions épithéliales y sont beaucoup plus intenses;

désintégration des structures cytoplasmiques, état vacuolaire, stéatose, caryolyse (fig. 43). Il en résulte que les noyaux sont plus espacés et plus irréguliers que chez le contrôle. L'intensité des lésions est irrégulière : le foie le plus atteint est celui de R. 31 ; après 24 heures, lorsque les noyaux disparaissent par lyse, certains trabécules restent anucléés, tandis que d'autres en montrent beaucoup plus ; parmi ces noyaux en excès, il y en a qui sont très colorés, les plus petits, tandis que les plus gros

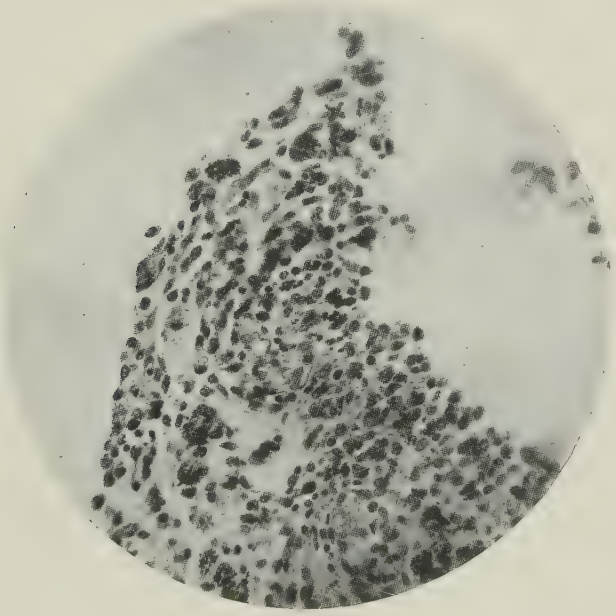

Fig. 27 *bis.* — R. 127; le B. C. G. d'abord, le goudron ensuite; épiploon : lésions prolifératives diffuses, sans spécificité. Plages syncytiales et cellules isolées *(X)* chargées de goudron.

sont souvent les plus pâles. Il y a une forte anisocarye comme taille, comme dessin nucléaire et comme colorabilité. Et, toujours à l'encontre des contrôles, les cellules de Kupffer réagissent intensément par leur tuméfaction d'abord, par leur prolifération ensuite, allant jusqu'à la formation de nodules pleins de constitution histiocytaire et polyblastique (R. 16, R. 32, R. 34), ainsi que par leur phagocytose (R. 32, trois jours).

Parmi les autres viscères, le cœur et le rein présentent un

excès relatif d'inflammation interstitielle le 2e jour (R. 15) ; le poumon un peu plus tard (R. 16, R. 32), avec une participation plus forte en cellules fixes ; d'ailleurs, les cloisons inter-alvéolaires sont épaissies et les cellules à pigment noir y sont relativement abondantes de par l'action prolongée du goudron. Chez R. 34, il y a une forte myocardite interstitielle avec nécrose des fibres musculaires avoisinantes, et chez R. 16, la prolifération des cellules inter-alvéolaires du poumon est si forte qu'elle prend les proportions d'une granulomatose diffuse (fig. 46 et 47).

Parfois, c'est la réaction vasculaire qui semble relativement plus forte; par exemple, la leucocytose interstitielle de l'intestin du R. 14; l'hyperhémie et la leucocytose glomérulaire ou interstitielle dans le rein du R. 15, allant, chez le R. 31, jusqu'à une néphrite hémorragique. D'autres fois, ce sont les éléments parenchymateux aux lésions desquels s'ajoutent des lésions interstitielles : telle la myocardite dégénérative à rares nodules du R. 34. Toujours comme une réaction tissulaire, il faut mentionner la réticulose présente dans les plaques de Peyer chez R. 16 : on y voit des plages de cellules claires plus fréquentes et plus étendues qu'à l'état normal, sans figures de macrophagocytose.

Par rapport aux contrôles, la *rate* offre des lésions atténuées et retardées. C'est-à-dire que la clarification des centres lymphocytaires se fait le 3e jour seulement et que beaucoup de corpuscules de Malpighi n'en sont pas atteints. L'action du goudron se manifeste comme onde de pycnose dans ces corpuscules, et par des dépôts de goudron dans des leucocytes pseudo-éosinophiles ou des gros éléments à noyau rond (fig. 44 et 45). Une nouvelle lésion s'y manifeste, c'est la dissociation de la zone claire externe.

B 2). — *Pour la voie sous-cutanée*, il existe dans le FOIE la même participation des cellules de Kupffer : tuméfaction, mobilisation, desquamation allant parfois jusqu'à des nodules d'aspect histiocytaire (R. 52, R. 94, R. 53, R. 67), à côté des nodules à centre nécrotique et périphérie de pseudo-éosinophiles, ou de lymphocytes et histiocytes selon l'âge du nodule. Fortes lésions épithéliales, avec tendance à la régénération atypique : on y trouve des cellules à trois noyaux et beaucoup de cellules jeunes (fig. 47 *bis*), tandis que les cellules en voie de fonte vacuolaire y sont assez nombreuses.

Toutes les lésions hépatiques sont cependant moins fortes

chez R. 52, R. 53, R. 67 et R. 94, que chez les rats traités par voie intra-péritonéale.

Pour les autres parenchymes, seule la rate manifeste (R. 67) une forte prolifération des cellules des cordons de Billroth ; mais, en général, on y trouve des lésions moins fortes tant interstitielles que parenchymateuses, que chez les animaux traités par voie intra-péritonéale.

Quant aux différences de doses, le R. 94 montre une forte néphrose incipiente et, dans les nodules lymphatiques péribronchiques, une clarification de type réticulaire et lymphoblastique.

*
**

S'il faut RÉSUMER nos observations sur les rats traités à la fois par le goudron et la bactéridie charbonneuse, nous y trouvons des lésions différentes, par rapport aux animaux traités par ces deux agents séparément. Ce sont d'abord des différences de quantité, d'intensité : l'association goudron-charbon est susceptible de produire, dans les conditions de nos expériences, une plus forte hyperhémie et une hyperdiapédèse plus active — allant jusqu'à la formation de foyers hémorragiques — dans l'épiploon, le pancréas, le poumon et le rein. De même, les lésions épithéliales du foie, du rein, celles du myocarde, y sont plus fortes et plus fréquentes. Pour la voie péritonéale, l'association goudron + bactéridie charbonneuse retarde et réduit les lésions dans le foie. Evidemment, il est bien difficile de faire là des appréciations numériques rigoureuses ; nous ne saurions l'affirmer, malgré une étude attentive de nos coupes. D'ailleurs, il y a des différences d'un animal à l'autre, les lésions ne se développent pas en raison directe de la dose, du temps écoulé, de l'association. Autant dire que les estimations rigoureuses sont impossibles.

Plus importantes nous paraissent les différences d'ordre qualitatif, c'est-à-dire les différences quant à la nature des réactions. Sous ce chef, nous ferons mention des jeunes cellules hépatiques à trois noyaux (R. 67) accompagnant de nombreuses autres cellules hépatiques jeunes, de nouvelle formation. Aussi importante nous paraît la réticulose des plaques de Payer (R. 15.), et surtout la prolifération intense et constante des cellules de Kupffer chez tous les rats traités à la fois par le goudron et par la bactéridie charbonneuse. Ces différences paraissent s'atténuer un peu au fur et à mesure que l'action des germes est plus éloignée ; *ce sont*

donc les stades les plus récents qui sont les plus instructifs à ce point de vue.

Faut-il voir, dans cette mobilisation des cellules réticulo-endothéliales, un moment capital dans l'oncogénèse ? Faut-il penser que ce système joue un rôle de défense de l'organisme contre le cancer ? Nos expériences présentes ne nous permettent aucune conclusion ferme à ce sujet. Nous y reviendrons d'ailleurs par la suite.

CINQUIÈME SÉRIE

A. — B. coli seul.

Traités par voie	Coli	Sacrifiés après			
		1 jour	2 jours	4 jours	5 jours
Péritonéale	+	R. 8, R. 9.			R. 10.
Sous-cutanée			L. 125.	L. 126.	

A 1). — *Lésions locales.* — Dans le *péritoine,* le microbe produit une réaction aiguë très intense; dans les tissus sous-jacents, il y a œdème, nodules et nappes diffuses où prédominent des leucocytes pseudo-éosinophiles plus ou moins détruits. De plus, les cellules migratrices et les cellules fixes sont en voie de mobilisation et parfois de nécrose. Participation vasculaire particulièrement intense, tandis que l'œdème inflammatoire dissocie des lamelles collagènes, lesquelles présentent souvent une transformation fibrinoïde. Flammèches de nécrose ci et là. Le 6e jour (R. 10), il y a une forte prolifération des cellules fixes, avec basophilie du cytoplasme et mobilisation intense, tandis que les leucocytes pseudo-éosinophiles sont plus ou moins emprisonnés dans les mailles de ce tissu de nouvelle formation; cellules fixes et leucocytes sont intimement mélangés.

A 2). — *Sous la peau,* le b. coli provoque une inflammation phlegmoneuse avec micro-abcès multiples; la réaction est moins forte chez L. 125 et L. 126.

B 1). — Les lésions à proximité ou à distance traduisent une infection pyogène disséminée.

Dans le *foie,* la nécrose des cellules épithéliales est souvent

très avancée, associée avec un état vacuolaire plus ou moins répandu, et avec pycnose. Les trabécules hépatiques contiennent assez souvent de ces segments nécrosés, sans aucune transition avec les cellules avoisinantes d'apparence saine. Les cellules de Kupffer, par endroits, sont plus tuméfiées et plus chromophiles.

Des nodules nécrotiques apparaissent plus (R. 9) ou moins (R. 8) nombreux, toujours constitués par un centre nécrotique autour duquel s'assemblent des pseudo-éosinophiles et des éléments mononucléés en nombre variable. Chez R. 9, l'hyperhémie

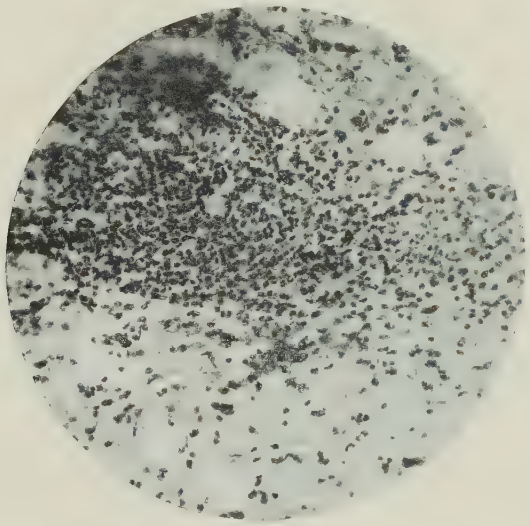

Fig. 28. — R. 44; staphylocoque seul, voie sous-cutanée, 1 jour après formation de l'abcès.

et l'hyperdiapédèse sont particulièrement intenses ; les pseudo-éosinophiles affluent dans certains espaces péri-portaux et leur donnent un caractère inflammatoire bien défini. Avec le temps, la stéatose devient plus accentuée (R. 10), en même temps (R. 10) que l'élément lymphocytaire et histiocytaire prend le dessus dans les nodules et que la participation des cellules de Kupffer devient plus intense (prolifération et desquamation).

Dans les autres parenchymes, prédomine la réaction vasculaire : hyperhémie et afflux leucocytaire intra ou extra-vasculaire. La rate réagit intensément par une réticulo-endothéliose

diffuse (pulpe rouge) allant de pair quelquefois avec la clarification des follicules lymphatiques (R. 10).

Mêmes caractères pour les ganglions lymphatiques péri-bronchiques, tandis que ceux du mésentère sont engorgés, à sinus dilatés, riches en hématies et neutrophiles. La progression des lésions accentue la desquamation de cellules bordantes et la dissémination des nodules dans le rein et le cœur (R. 10).

***B.* — Goudron et coli.**

Traités par voie	Coli	Sacrifiés après		
		1 jour	2 jours	4 jours
Péritonéale	–	R. 18.		
Cutanée et sous-cutanée...	—	R. 73.	L. 121.	L. 122.

A 1). — *Lésions locales.* — La voie intra-péritonéale montre, dans L'ÉPIPLOON, les deux types de lésions côte à côte. D'une part, les foyers goudronneux : gouttes de dimensions variables, entourées par des histiocytes, des fibrocytes, des cellules géantes, des débris cellulaires, avec fibres collagènes stratifiées. Et, d'autre part, les lésions microbiennes aiguës : œdème fibrineux, cellules migratrices et fixes mobilisées, leucocytes et hématies extravasées, boules pycnotiques libres, le tout formant des micro-abcès ou des masses vaguement circonscrites (fig. 48).

A 2). — Sous la *peau* badigeonnée, les microbes déterminent des abcès à fonte rapide, mais le processus reste entre des limites moyennes comme intensité, surtout chez les lapins.

B 1). — *Autres lésions.* — Le *foie* est beaucoup plus altéré chez R. 18 que chez les animaux de contrôle : intumescence diffuse, état homogène et caryolyse plus ou moins avancée; forte participation des cellules de Kupffer, lesquelles forment des colonnes et des travées continues séparant les travées épithéliales. Les capillaires sont comprimés, exangues. Les petits vaisseaux présentent des ébauches de manchons leuco-lymphocytaires. Abondants dépôts de goudron dans les cellules de Kupffer (et parfois intra-cellulaires ?), sous forme de fines gouttes. Par

contre, beaucoup moins de lésions interstitielles et beaucoup moins de nodules nécrotiques : il n'y a presque pas de nodules nécrotiques chez R. 18. Dans la *rate*, la réticulo-endothéliose paraît relativement plus intense, il en résulte une obstruction des sinus par des éléments desquamés parfois ponctués de gouttelettes de goudron. Clarification des follicules lymphocytaires avec pycnose intense (R. 18), en voie de lyse, suffusions hémorragiques, œdème septique. Leur contour est irrégulier et l'on y

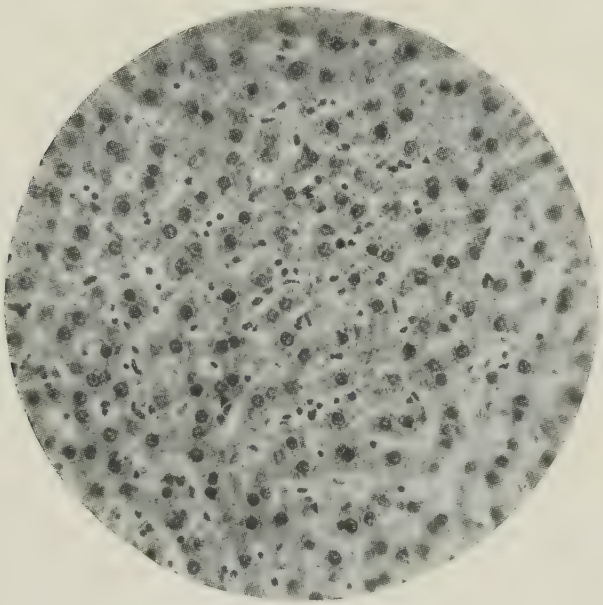

Fig. 29. — R. 65 ; id., 8 jours : hyperleucocytose intra-capillaire, stéatose et altération parenchymateuse diffuse.

trouve des lymphocytes épars; ce sont donc des foyers de nécrose disséminée et des micro-abcès dans les corpuscules de Malpighi.

Même participation vasculaire, avec des variations insignifiantes d'un viscère à l'autre.

B 2). — La voie sous-cutanée (R. 73, L. 121, L. 122) donne, pour le foie, une image tout à fait différente : les nodules à centre nécrotique et périphérie neutrophile y sont très nombreux et très étendus, tandis qu'ils sont absents chez R. 18. — et même

beaucoup plus que chez les contrôles. Par contre, l'hépatose, c'est-à-dire l'altération parenchymateuse proprement dite, y est très peu apparente. D'autre part, les cellules de Kupffer y sont moins actives que chez R. 18, plus actives que chez R. 8, R. 9, R. 10. Grande abondance d'hématies et de leucocytes, souvent extravasés, surtout dans les espaces portes, un peu moins que chez le contrôle. Les différences existent également pour le *poumon* et la *rate*, où l'hyperhémie peut aller jusqu'à l'apoplexie en foyers. Mêmes lésions folliculaires que chez R. 181, L. 122 (fig. 48 *bis*). De plus, dans la rate, il y a des micro-abcès, une dissociation de la zone réticulaire péri-malpighienne avec nécrose des cellules qui la composent normalement et suffusions hémorragiques ; dans le poumon, l'alvéolite séreuse ou séro-leucocytaire est fréquente, avec lésions interstitielles goudronneuses. Chez les lapins, il y a des foyers d'alvéolite hémorragique. Dans le rein, chez L. 121 et L. 122, les noyaux du bouquet glomérulaire arrivent souvent à la nécrose.

Cette série est trop réduite pour permettre des *conclusions* sur l'association coli-goudron. Les remarques précédentes ne sauraient donc avoir de portée sur le b. coli, mais sur l'association d'un germe pathogène vivant avec le goudron.

Sans nous arrêter aux différences quantitatives, nous ne ferons que rappeler le fait déjà connu à propos des séries précédentes. Il est intéressant cependant de rappeler que le goudron-coli, chez R. 18, par voie péritonéale, produit beaucoup de lésions épithéliales et très peu de lésions interstitielles; c'est tout à fait l'inverse chez R. 73, traité par voie cutanée. Cette dernière favorise les hémorragies, les nodules nécrotiques et les micro-abcès disséminés, donc mêmes inégalités déjà signalées, entre la voie péritonéale et la voie sous-cutanée quant aux lésions à distance, surtout pour la rate, le poumon, le foie. Enfin, l'association coli-goudron produit une activation des cellules de Kupffer de même ordre que celle déjà constatée par l'association microbe-goudron. Il est vrai que, dans ce cas, le coli seul mobilise en partie ces éléments : mais cette dernière est beaucoup moins importante chez les contrôles, même chez R. 10, après 5 jours. Dans le poumon, le goudron favorise, comme d'habitude, la prolifération des cellules interstitielles, tandis que le microbe y ajoute les réactions alvéolaires aiguës. Ce sont des indications que nous tâcherons d'interpréter de concert avec les autres lésions microbiennes, les lésions dues à chaque microbe servant de contrôle aux autres.

SIXIÈME SÉRIE

Vibrion du choléra.

Traités par voie	Goudron à 1/10	Vibrions tués à 1/10	Vibrions vivants à 1/10	Sacrifiés après « x jours » (*)					
				1	3	7	13	17	18
Péritonéale...	2 inj. en 2 j.	∅	1 inj.	L. 6.					
»	∅	∅	1 inj.	L. 9 *bis*.					
»	1 inj.	∅	1 inj.		L. 1.				
Musculaire...	2 inj. en 2 j.	2 inj. en 3 j.	1 inj.	L. 4.					
»	1 inj. même jour.	1 inj.	∅	L. 5.					
»	1 inj.	2 inj. en 2 j.	∅			L. 3.			
»	3 inj. en 8 j.	3 inj. en 4 j.	2 j.				L. 2.		
»	2 inj. en 10 j.	2 inj. en 10 j.	1 inj.					L. 14.	
»	3 inj. en 17 j.	3 inj. en 17 j.	1 inj.						L. 12.

(*) « x jours » à partir de la première injection de microbes.

A 1). — Dans l'*épiploon*, il y a une prolifération des cellules fixes avec dépôts de goudron soit au niveau des vésicules graisseuses, soit comme une fine poussière noire au niveau des macrophages. Abondante formation de capillaires, de fibroblastes et de fibres collagènes, lorsque la réaction est plus ancienne.

B 1). — Dans le *foie,* intense réaction vasculaire à hyperhémie et hyperleucocytose ; certains leucocytes sont devenus pycnotiques ; ils s'entassent jusqu'à la formation de thrombus capillaires. Les lésions épithéliales peuvent arriver jusqu'à la dégénérescence vacuolaire et graisseuse extrême, surtout vers les espaces péri-portaux. Vers le centre du lobule prédomine, comme lésion, la nécrose acidophile avec pycnose. Il en résulte une

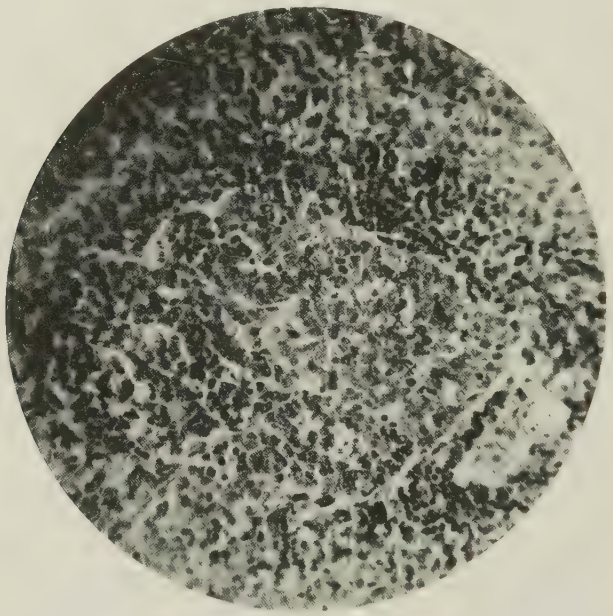

Fig. 30. — R. 44; id., 1 jour : gros centre clair dans un follicule de Malpighi, avec cellules réticulaires hypertrophiées *(X)*.

désintégration des trabécules, lorsque les cellules altérées deviennent trop nombreuses. Anisocarye assez fréquente ; cellules à deux noyaux (L. 9). Les cellules de Kupffer présentent des dépôts fins de graisse ou bien de goudron finement divisé.

Macrophages chargés de goudron dans les espaces portes et dans les capillaires; infiltration péri-vasculaire à leucocytes et lymphocytes. Les canaux biliaires ne réagissent pas.

Dans la *rate* : réticulose diffuse de la pulpe blanche, prolifération et mitoses dans le centre clair des follicules. Réaction générale dans le pancréas avec nodules péri-vasculaires. Dépôts de goudron dans les capillaires de la pulpe rouge.

B 2). — La voie intra-veineuse (L. 3, L. 9) produit des lésions identiques dans le foie, avec toutefois une certaine prédominance des lésions nucléaires : les noyaux pycnotiques y sont plus nombreux et l'anisokarie plus prononcée. Mais les cellules de Kupffer sont, par contre, moins actives, tandis que l'hyperhémie est beaucoup plus forte et arrive souvent à des suffusions.

La voie intra-musculaire (L. 5) paraît favoriser la réaction rénale.

SEPTIÈME SÉRIE

A. — Carmin seul.

Par voie	1 jour	2 jours	3 jours	4 jours	5 jours	8 jours
Péritonéale	R. 2, R. 21.	R. 3.	R. 22.	—	—	—
	L. 112, L. 147.		L. 113.	L. 114.	—	L. 148.
Sous-cutanée	R. 39, R. 79.	R. 80.	R. 40.	R. 81.	R. 4.	R. 62.
	L. 123.		L. 124.			

A 1). — *Lésions locales.* — Après 24 heures, dans l'épiploon, il y a tuméfaction et mobilisation des cellules fixes et des cellules migratrices; ces dernières paraissent augmentées de nombre et contiennent souvent de fines granulations de carmin, peu nombreuses. Hyperhémie peu prononcée, diapédèse leucocytaire légèrement augmentée. Dépôts de carmin autour desquels s'assemblent les leucocytes et surtout des histiocytes et des polyblastes (fig. 49).

Plus tard, les dépôts de carmin paraissent s'effriter de plus en plus ; les cellules fixes (endothéliums et fibrocytes) et surtout celles qui sont mobilisées y participent activement.

A 2). — Sous la *peau,* les dépôts de carmin ont moins de tendance à diffuser et cette diffusion se fait plus lentement. Des éléments péri-vasculaires mobilisés en contiennent, et parfois des fibrocytes et des leucocytes pseudo-éosinophiles. Plus tard, des cellules fixes et les capillaires néoformés montrent une tendance organisatrice du dépôt.

B 1). — *Les lésions à proximité et à distance* sont minimes. Comme la dose unique de carmin injectée n'était pas très importante, les effets provoqués furent peu considérables. Dans le *foie*, il y a des infiltrations péri-portales sans mobilisation des cellules de Kupffer (R. 2, R. 21, R. 79, R. 80); dans le *poumon* et dans le *rein*, des infiltrations interstitielles à leucocytes et cellules histiocytaires. Les cellules réticulo-endothéliales de la pulpe rouge

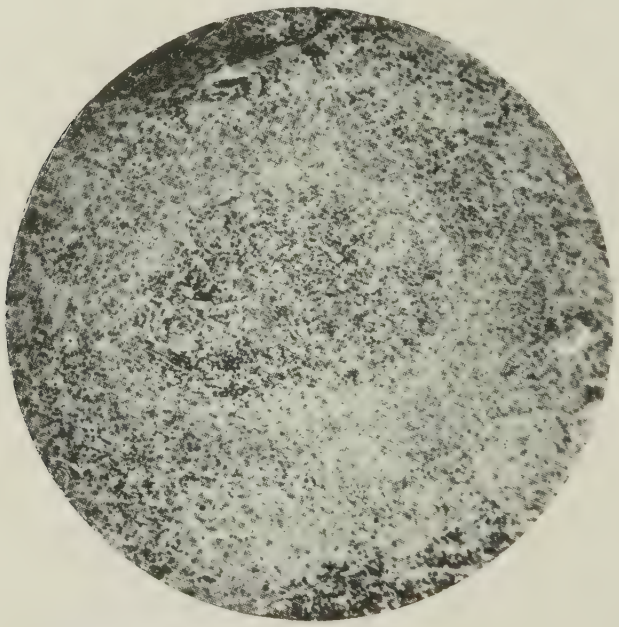

Fig. 31. — R. 54; staphylocoque, 1 jour; huile et goudron, 4 jours : presque tout le follicule est devenu centre clair.

splénique sont plus ou moins hypertrophiées et parfois mobilisées ; de rares cellules à granulations de carmin font leur apparition dès le 2e jour dans les sinus et même dans la partie clarifiée du follicule lymphocytaire, ou bien à leur limite respective (fig. 51). Ce sont des leucocytes pseudo-éosinophiles ou des grosses cellules à noyau ovalaire ou arrondi, clair, et avec cytoplasme assez abondant. Les cellules pycnotiques s'accroissent d'une manière considérable. Réticulose de la pulpe blanche chez R. 2.

B 2). — Chez les animaux injectés par VOIE SOUS-CUTANÉE, la *rate* contient souvent des nodules de cellules pycnotiques. Mais il n'y a aucune clarification des centres lymphocytaires (fig. 50). Certains animaux présentent toutefois de discrètes lésions épithéliales dans le *foie* (R. 12), dans le rein (R. 21); dans ces cas, il y a en même temps une réaction vasculaire généralisée assez importante : hyperhémie, leucocytose exagérée intra et extravasculaire, modifications qui sont également présentes dans les tuniques de l'intestin et surtout vers sa face séreuse; d'où il est possible d'inférer qu'une légère infection péritonéale s'était manifestée en même temps. De même, chez R. 62 et chez R. 79, une alvéolite exsudative récente disséminée coïncidait avec les infiltrations leucocytaires interstitielles présentes dans plusieurs parenchymes : une infection générale était très probablement en marche au moment de l'injection de carmin.

B. — Carmin associé avec l'huile d'olives.

Huile d'olives, 9 injections en 42 jours ; ensuite, une seule injection de carmin et sacrifiés à des intervalles variables.

Par voie	2 jours	5 jours	7 jours
Péritonéale	R. (I).	R. (H).	R. (G).

A 1). — Chez le rat (I), deux jours après avoir reçu de l'huile et du carmin, l'*épiploon* ne montre que les lésions produites par l'huile, tandis que le carmin forme des dépôts grossiers à la surface; après 5 jours, le carmin se trouve phagocyté par les macrophages et même par les cellules fixes, histiocytes et fibrocytes déjà hypertrophiées, — et après 5 jours, une plus forte prolifération des éléments fixes (adipocytes et fibrocytes interstitiels), tandis que les cellules chargées de carmin sont encore plus nombreuses (fig. 52).

B 1). — Le *foie* peut présenter de rares nodules lymphocytaires ou bien des amas de lymphocytes près des ramifications portes, mais il n'y a pas de nodules nécrotiques ; les cellules épithéliales sont pratiquement normales et il n'y a aucune participation kupfférienne et pas de dépôts de carmin.

Peu de lésions dans la *rate* ; les centres lymphocytaires ne

présentent pas de clarification secondaire et la zone claire périphérique est normale comme étendue et composition. La pulpe rouge est inactive; pas de dépôts de carmin, même lorsque la péritonite plastique déterminée par l'huile a fixé auprès de la rate des amas de colorants.

Les formations lymphocytaires du poumon et de l'intestin ne montrent aucune activité.

En résumé, l'huile ralentit la diffusion du carmin à distance et, à la faveur de la péritonite plastique qu'elle produit, favorise l'entrée du colorant dans les éléments fixes des couches profondes, sous-péritonéales. Pas de lésions ni de coloration des cellules sensibles au carmin dans la rate, le foie et le poumon, puisque le carmin, injecté une seule fois, n'a eu ni le temps ni la concentration nécessaire pour agir.

C. — **Huile, goudron et carmin.**

Par voie	1 jour	2 jours	3 jours	4 jours	5 jours	8 jours
Péritonéale	R. 12, R. 29.	R. 13.	R. 30.	—	—	—
	L. 102, L. 135.		L. 103, L. 132.	L. 104, L. 133.	— —	L. 134.
Sous-cutanée	R. 49, R. 89.	R. 90.	R. 50.	R. 91.	R. 51.	R. 72.
	L. 119.		L. 120.			

A 1). — *Lésions locales.* — L'*épiploon*, dans tous les cas (R. 12, R. 29, R. 13, R. 30) contient un nombre de cellules carminées plus grand que chez les contrôles. L'inflammation déterminée par le goudron, ayant alerté toutes les cellules migratrices et un certain nombre de cellules fixes, le carmin s'y trouve fréquemment sous forme de fines granulations. On en trouve non seulement dans les macrophages, les histiocytes, des fibrocytes mobilisés et des leucocytes pseudo-éosinophiles, mais dans les cellules endothéliales.

Des granulations de carmin et de goudron coexistent exceptionnellement dans une même cellule (macrophage simple, cellule fixe mobilisée). Quant aux syncytia, c'est le goudron qui est seul capable d'en produire et il s'y loge dans des vacuoles ou

bien en pleine masse cytoplasmique. Par contre, le carmin paraît ne s'adresser qu'aux histiocytes et aux macrophages. Nous n'avons jamais trouvé de carmin dans ces formations syncytiales plus ou moins surchargées de goudron, même lorsque les dépôts de carmin en étaient tout proches. Les noyaux des formations

Fig. 32. — L. 105 ; voie péritonéale; staphylocoque, 1 jour ; huile et goudron, 1 jour : *1*, vaisseaux portes entourés de leucocytes et de cellules mononucléées ; *2*, nodule nécrotique avec infiltration leucocytaire.

syncytiales (chargées de goudron) sont plus pâles que ceux des macrophages (chargés de carmin). La fibrose progresse rapidement, vascularisation assez réduite. Ce sont les seules formes atypiques qui s'y trouvent, mais tout cela ne représente que la réaction produite par des irritants de faible intensité (fig. 53).

A 2). — De même pour la *peau*, il y a plus de cellules carminophiles par rapport aux contrôles. Il s'agit, dans ce cas aussi, de cellules adventitielles, d'histiocytes, même de fibrocytes mobilisés. L'inflammation n'y atteint pas un degré très important, excepté pour R. 51, chez lequel on trouve un nodule d'aspect sarcoïde. C'est une prolifération très active de cellules conjonctives formant parfois des tourbillons tout autour des masses nécrotiques amorphes, représentant les fibres musculaires du peaucier ou les fibres collagènes détruites. Des leucocytes à noyau polymorphe et des lymphocytes montrent la nature inflammatoire de cette lésion, ainsi que les vaisseaux bourgeonnants. Il n'y a pas de mitoses ni d'atypies cellulaires.

B 1). — *Lésions à proximité et à distance.* — Dans le *foie* pour les animaux traités par voie intra-péritonéale, on trouve (R. 12) des lésions épithéliales dégénératives dues au goudron ; de très rares nodules nécrotiques (R. 12) ; chez d'autres animaux, peu ou pas de réaction interstitielle, pas de carmin, ni de goudron. Réaction kupfférienne d'intensité moyenne. Plus tard (R. 13, R. 30), on trouve de fines particules de goudron dans les cellules de Kupffer, lesquelles sont plus ou moins tuméfiées, parfois même désinsérées. La réaction vasculaire autour des zones de nécrose peut être plus nette dès le début (R. 29). Avec le temps, les lésions épithéliales s'accentuent.

Les réactions des autres parenchymes sont de même sens dans chaque cas particulier. Ainsi, chez R. 29, R. 13 et R. 12, l'hépatose est associée avec une *néphrose* avec cylindrurie, une *alvéolite* goudronneuse et une pneumopathie interstitielle goudronneuse assez étendue, une forte réticulose splénique avec dépôts de goudron et, chez R. 12, des dépôts de carmin. Soulignons le fait que seule la rate contient du carmin dans ce cas, après 24 heures; dans ses cellules réticulo-endothéliales, de la pulpe blanche (cordons et sinus), tandis que les cellules de Kupffer n'en contenaient pas du tout. On peut trouver du goudron dans la lumière des capillaires sinusoïdes et parmi les cellules des cordons de Billroth (fig. 54 et 55).

B 2). — Pour les animaux traités par voie sous-cutanée, dans le foie, les lésions épithéliales et interstitielles sont beaucoup moins importantes; il y a très peu de cellules fortement altérées et la réaction leucocytaire et histiocytaire n'est pas particulièrement intense (R. 49, R. 89, R. 90, R. 50, R. 91, R. 51, R. 72);

l'intensité des lésions augmente les premiers jours et reste stationnaire après.

La réaction *rénale* ne dépasse pas notablement celle que présente le rein des animaux traités par le goudron : des lésions tubulaires discrètes, un peu d'hyperhémie glomérulaire, de rares nodules lympho-histiocytaires péri-vasculaires.

Mêmes observations pour le *poumon*, où l'irritation goudron-

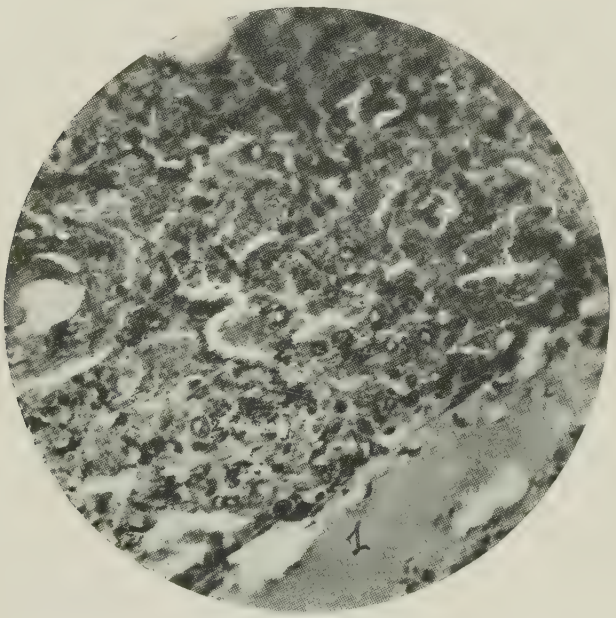

Fig. 33. — L. 106; id., 4 jours : *1*, rameau porte ; *2*, dépôts de goudron dans les cellules épithéliales et dans les cellules de Kupffer. Trabécules désorganisés, forte altération parenchymateuse.

neuse atteint parfois des degrés considérables; R. 49, chez lequel on a parfois l'impression d'une prolifération maligne.

Dans la *rate*, le carmin ne fait son apparition, très discrète d'ailleurs, que le 5e jour, il y a un certain degré de réticulose, mais pas de lésions en foyer ; on y trouve seulement la clarification des centres lymphocytaires avec pycnose assez abondante comme chez tous les animaux goudronnés. Pourtant, chez R. 51, il y a une forte réduction des corpuscules de Malpighi, lesquels sont formés de 3-5 rangées discontinues de lymphocytes, tandis

que la zone claire périphérique est fragmentée et dissociée. C'est d'autant plus intéressant que les follicules intestinaux sont bien développés et contiennent même parfois des centres clarifiés avec pycnose, tandis que ceux du poumon présentent de la stase et de la pycnose et moins de cellules claires.

Chez R. 89 (le 2e jour), il y a, dans la rate, des nodules clairs bien délimités avec fibrose, donc plus anciens, dans les centres lymphocytaires des follicules, avec beaucoup de boules pycnotiques; tandis que l'intestin ne montre pas de pycnose, mais une clarification diffuse sans fibrose, donc récente. Chez R. 91, le 5e jour, il y a une atrophie réticulaire et, chez R. 72, le 9e jour, il y a une raréfaction des centres clarifiés allant jusqu'à une sclérose plus ou moins avancée de ce centre. Cependant, les formations lymphoïdes de l'intestin et du poumon sont très bien développées et ne montrent aucune tendance à l'atrophie; leur réaction est d'ailleurs pratiquement nulle, car on n'y trouve pas de pycnose ni de clarification secondaire.

Rien à noter pour les autres tissus.

En *résumé,* une seule injection de carmin n'est pas susceptible de modifier le tableau histologique d'une irritation goudronneuse péritonéale ou cutanée. La dose de carmin étant relativement petite, l'effet du colorant vital en a été presque nul : seuls, les éléments avoisinant le foyer de l'injection et la rate en ont montré des quantités d'ailleurs négligeables, comme c'était d'ailleurs à prévoir. Cette série constitue un contrôle pour toutes les séries goudron + microbes vivants, considérant le carmin comme un irritant cellulaire des plus anodins. Et, en même temps, sa qualité de colorant vital pouvait nous renseigner sur le mode de progression des substances injectées et sur la réponse des cellules mises en présence des deux irritants à la fois.

Il y a cependant une réaction notable des cellules de Kupffer, allant de pair avec celle des éléments réticulo-endothéliaux de la rate, ces réactions s'exagérant avec le temps; et, en même temps, il y a des nodules nécrotiques, montrant que l'association carmin + goudron n'est pas inoffensive. Il est difficile de préciser auquel des deux irritants sont dus ces nodules. Par contre, les lésions épithéliales paraissent dues au goudron.

Dans l'épiploon, le carmin s'adresse plutôt aux éléments polyblastiques, tandis que la dernière intéresse plutôt les adipocytes et les histiocytes hypertrophiés; ces éléments en sont souvent complètement bloqués.

De ces faits, il paraît y avoir une summation simple des deux

altérations. Ceci est indiqué également par le fait que le poumon réagit selon le type habituel sur les animaux goudronnés, sans aucune manifestation de la part du carmin.

Il en est de même pour les animaux traités par voie cutanée où l'association carmin-goudron ne produit pas de lésions sensiblement différentes de celles produites par chacun de ces deux agents isolément. Une seule exception est à mentionner : chez les animaux ayant reçu à la fois du goudron et du carmin, on trouve, dans la rate, des dépôts de goudron chez les animaux traités isolément par ces mêmes substances. Il s'agit peut-être d'un entraînement plus facile de ces deux substances, grâce à leur association.

HUITIÈME SÉRIE

Poivre par voie péritonéale.

L. 7, L. 82, L. 83 (2 injections intra-péritonéales de goudron à une semaine d'intervalle; sept jours plus tard, le 14 juillet 1932, une injection de poivre intra-péritonéale; sacrifiés le 17 juillet.

A 1). — Réaction épiploïque extrêmement marquée avec énorme hyperhémie et nodules leucocytaires, réaction hystiocytaire très intense jusqu'à la formation de cellules épithélioïdes avec inclusions chromatiniennes, fibrose incipiente. La polymorphie des polyblastes lymphoïdes ou histioïdes est tout à fait remarquable. On y trouve également des dépôts de fibrine en voie de résolution (fig. 56).

B 1). — Dans le *foie*, il y a des dépôts de goudron très finement divisés au niveau des cellules épithéliales avec cellules pycnotiques dans les capillaires (leucocytes et cellules de Kupffer). Très peu de lésions épithéliales (intumescence), très rares cellules en nécrose acidophile. Les capillaires collabés ne contiennent que des leucocytes et presque pas d'hématies.

Dans le *rein*, intumescence et desquamation épithéliale, infiltration interstitielle à lymphocytes et histiocytes. Cette dernière lésion se retrouve avec les mêmes caractères de faible intensité au niveau du myocarde.

DISCUSSION DES RÉSULTATS

Rappelons que nos observations concernent seulement des animaux au début du goudronnage et que les rats furent largement employés justement parce que difficiles à cancériser. Nous ferons

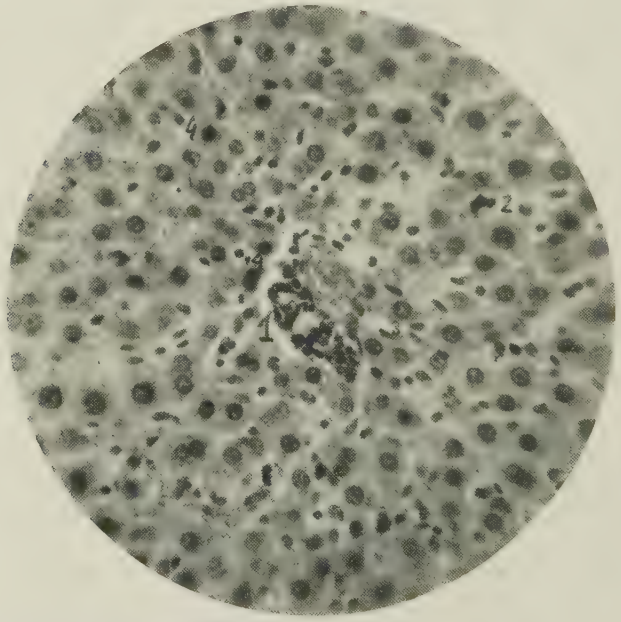

Fig. 34. — R. 56 ; badigeonné, 60 jours ; staphylocoque par voie sous-cutanée, 5 jours : *1*, espace porte infiltré ; 2, groupe de leucocytes intracapillaires; *3, cellules de Kupffer en hyperplasie* ; *4*, nécrose acidophile et pycnose.

donc abstraction de l'action cancérigène du goudron et ne retiendrons que son action irritante simple, mise en parallèle avec celle des autres irritants biotiques ou chimiques employés.

Pour avoir une vue d'ensemble sur les résultats, il convient de nous rapporter non plus aux différents irritants, mais aux différents tissus et de récapituler, pour chacun d'eux, les différents types de réactions observées. De plus, les détails qui précèdent paraissent indiquer que, pour chaque tissu, il y a les réactions

différentes d'après le type de l'irritant employé, ces derniers se laissant facilement grouper sous trois chefs :

a) Comme agents hydro-solubles, tels le carmin et les toxines microbiennes ;

b) Comme des agents lipo-solubles : l'huile d'olives, le goudron ;

c) Comme des agents corpusculés inertes, insolubles et dans

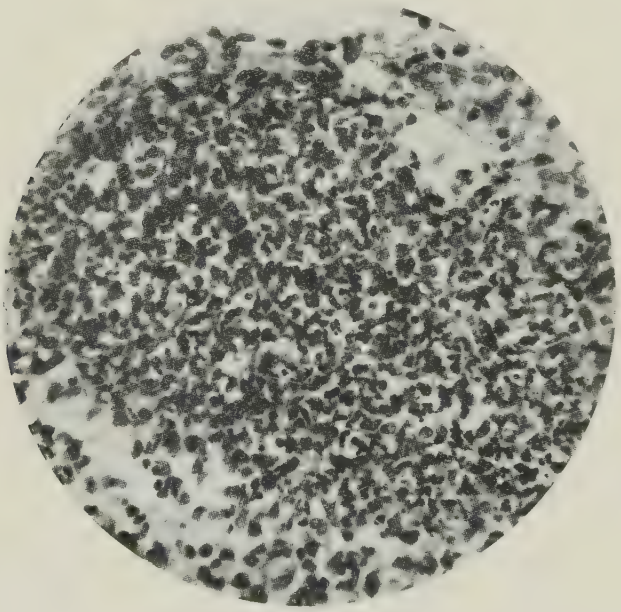

Fig. 35. — R. 64 ; bactéridie charbonneuse seule, voie sous-cutanée, 8 jours: nodule sous-cutané formé de leucocytes, de lymphocytes et d'histiocytes.

l'eau et dans les graisses, du moins dans le corps animal, étant données les conditions de nos expériences. Il s'agit évidemment de l'action principale de ces irritants, car le goudron, par exemple, agit à ces trois titres.

I. — Les différents éléments constitutifs de l'épiploon réagissent différemment selon la voie d'application de, ou des irritants, selon l'association et selon la nature de ces irritants.

L'ordre de succession qui précède représente l'ordre de l'inten-

sité décroissante des lésions. Mais ces dernières varient entre elles pour d'autres raisons. Malgré la simplicité apparente de l'épiploon, ses éléments cellulaires se trouvent, dans des états dynamiques tout à fait différents et leurs réactions s'échelonnent différemment.

Il y a, d'une part, les cellules dite fixes : fibrocytes, adipocytes, cellules endothéliales vasculaires ou de revêtement, — et, d'autre part, les cellules migratrices tissulaires (les histiocytes) et les leucocytes à noyau polymorphe ou les lymphocytes. A vrai dire, les cellules fixes ne diffèrent des cellules mobiles que par leur mobilisation plus difficile, plus lente, mais leur entrée en scène donne, aux lésions produites par chaque type irritant, un certain cachet de spécificité.

a) Nous limitant aux conditions de nos expériences, disons que, pour l'épiploon, tous les AGENTS HYDRO-SOLUBLES agissent d'abord sur les vaisseaux, ensuite sur les cellules migratrices et, plus tard, sur les fibrocytes. Ici, il faut mettre à part les cellules de revêtement, puisque directement en contact avec les irritants.

Qu'il s'agisse de carmin ou de microbes à exotoxines, la première en date des lésions observées est la vaso-dilatation avec afflux d'hématies, de leucocytes et de plasma, et ces éléments traversent en des proportions diverses la paroi des vaisseaux. Toute cette réaction varie comme intensité et durée d'après l'irritant. La vaso-dilatation due au carmin est peu importante vis-à-vis de celle provoquée par le b. coli ou le vibrion du choléra. Lorsque la réaction est particulièrement intense, le plasma extravasé produit un œdème interstitiel abondant, avec dépôts de fibrine, et les hématies arrivent à constituer des nappes plus ou moins étendues. Les leucocytes sont plus facilement attirés au dehors des vaisseaux et peuvent former soit des traînées discontinues, soit des nodules caryorectiques (le B. C. G.), soit des micro-abcès (le staphylocoque, le coli).

Il y a simultanément des *destructions tissulaires,* en première ligne celle du revêtement endothélial (après desquamation), ensuite des leucocytes (après diapédèse) et, en dernier lieu, des cellules fixes et des structures fibreuses. Ces destructions sont caractéristiques pour les agents très actifs, comme le vibrion cholérique et le coli, lesquels produisent des taches de nécrose dans le tissu.

Après cette phase aiguë, et assez rapidement, *la réaction entraîne les cellules migratrices* et, parmi les cellules fixes, *les fibrocytes.* Il en résulte des essaims de cellules fusiformes

courtes, ovoïdes, cuboïdales, polyédriques, s'insinuant parmi les vésicules grasses, lesquelles restent cependant inactives. *Cette mobilisation cellulaire produit des macrophages et des fibroblastes*; les premiers réalisent la détersion des débris, les derniers élaborent un excès de tissu fibro-cellulaire cicatriciel avec la fibrose plus ou moins diffuse de l'épiploon. *Des nodules ou des micro-abcès leucocytaires peuvent persister longtemps parmi ces*

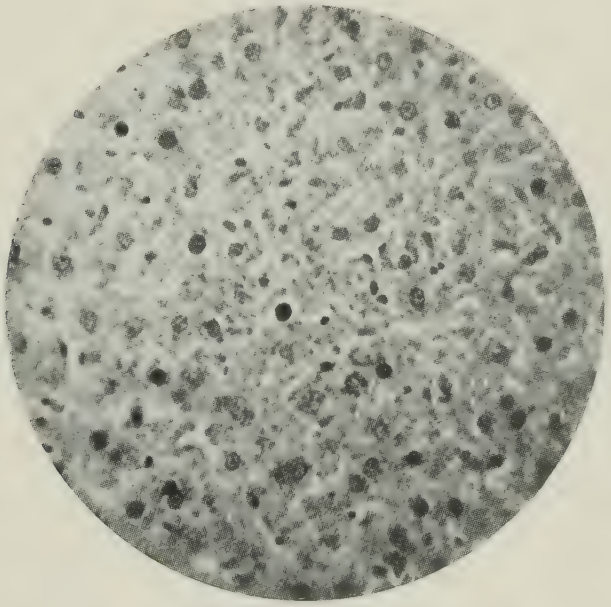

Fig. 36. — R. 7 ; id., voie péritonéale, 1 jour : désintégration des trabécules, nécrose, pycnose, sans réaction leucocytaire.

tissus de cicatrice. Le B. C. G. manifeste une aptitude particulière à la plasmocytose ; on trouve de nombreux plasmocytes lymphoïdes et histioïdes dans l'épiploon et dans les autres tissus.

b) Lorsque l'action LIPOTROPE prédomine, le tableau est tout autre. Après la phase vasculaire, il y a bien une intervention des cellules migratrices sous forme de lipophagocytes ou de macrophages chargés de goudron. *Mais la réaction des cellules migratrices à un seul noyau est passagère et les fibrocytes y participent beaucoup moins, tandis que les lipocytes deviennent très actifs,*

faisant toute une série de transformations. D'abord apparaissent un excès de noyaux en bordure de la vésicule et ces noyaux sont entourés par un cytoplasme basophile et finement grenu, lequel est syncytial ou individuel. C'est la réaction provoquée par l'huile d'olives stérilisée 20 minutes à + 120°, et tout se borne là, des croissants de cytoplasme basophile et grenu, richement noyautés, bordant l'espace clair vésiculaire. *Si le goudron inter-*

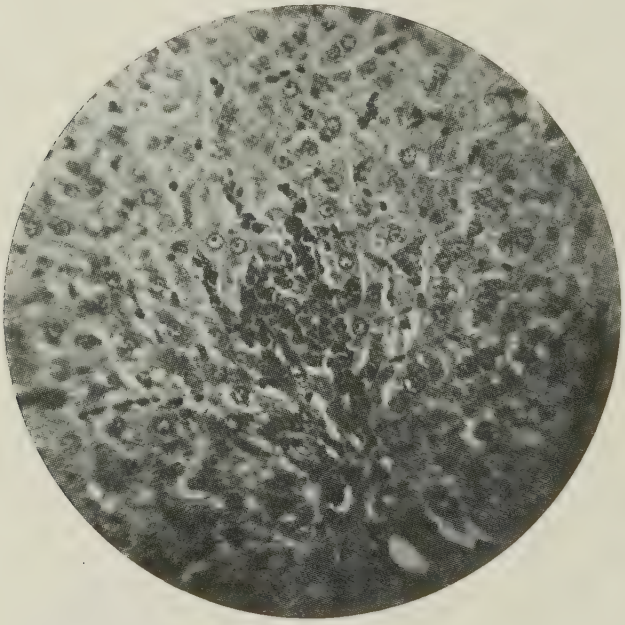

Fig. 37. — R. 5 ; id., 2 jours : nodule nécrotique avec infiltration de leucocytes et de « mononucléaires ».

vient, il s'y ajoute bientôt une prolifération des lipocytes de nouvelle génération, et tout l'espace clair vésiculaire est oblitéré par des masses syncytiales plus ou moins chargées de goudron.

Cette formation des croissants périphériques apparaît lorsque l'irritant lipotrope est récent ou peu intense, et les plages syncytiales produites par les irritants très actifs ne constituent pas une particularité des lipocytes. Car on peut trouver *des cellules géantes chargées de goudron même en dehors des vésicules adipeuses.* Et, dans ce dernier cas, il y a une couronne de noyaux

périphériques, parmi lesquels et à l'intérieur desquels se trouve le goudron sous forme de granulations plus ou moins fines et isolées. L'irritant développe à cet égard une action particulière, et certains éléments fixes — les lipocytes — ou mobilisés répondent de manière particulière. Quant aux cellules mobilisées, aux polyblastes, qui fournissent ces cellules géantes, leur origine est difficile à préciser; nous pensons que les histiocytes

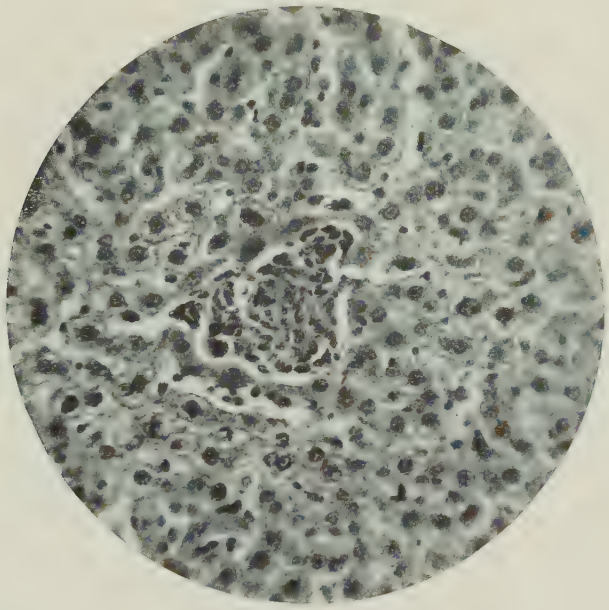

Fig. 38. — R. 64 ; id., voie sous-cutanée, 8 jours : nodule nécrotique dont les leucocytes ont été remplacées par des polyblastes lymphoïdes ou histioïdes. Travées épithéliales régénérées en bordure.

et les lymphocytes y contribuent également, avec, comme stade intermédiaire, le polyblaste histioïde à noyau clair et le polyblaste lymphoïde à noyau foncé.

Cela n'est pas sans analogie avec ce qui se passe dans la lipogranulomatose. Cette lésion est connue depuis Flemming (Wucheratrophie) et les études s'ensuivirent (Herschen, Alexander, Kuttner, Fahr, Lecène et Moulonguet, Lee et Adair, Abrikosoff, Laue, Schueninoff, Hesse, Schlapobersky). Sans

entrer dans des détails, disons que certaines maladies infectieuses, comme le typhus exanthématique, et parfois les traumatismes aussi, produisent des nécroses limitées du tissu adipeux : c'est la lipo-nécrose. Il s'ensuit une vigoureuse prolifération des lipocytes et des fibrocytes qui produisent des syncytia intra-vésiculaires ou interstitiels, tout comme pour le goudron dans nos expériences : c'est le stade de lipogranulomatose. Ce sont les mêmes lésions avec, dans ce dernier cas, une plus forte participation des vaisseaux de nouvelle formation. Mais, dans les deux cas, c'est la présence de graisse libre, soit endogène, soit exogène; l'irritation qui en résulte s'adresse aux mêmes éléments cellulaires et le tableau histologique présente une identité de principe et des analogies de détails très apparents.

Ces différences entre irritants lipo-solubles et hydro-solubles ressortent avec plus de netteté encore des expériences où les deux étaient simultanément présents. En mettant dans le même péritoine du carmin et du goudron dilué d'huile, *deux systèmes cellulaires interviennent : des syncytia pour le goudron et des cellules isolées* (macrophages et polyblastes) *pour le carmin. Pratiquement, jamais de cellules à doubles inclusions.*

Vers le 6e jour, la lipogranulomatose par le goudron, avec ou sans autres irritants, mène vers la fibrose; cela rend encore plus étroites les ressemblances entre ce tableau et celui observé chez l'homme. La fibrose est plus marquée à distance (voir fig. 9 *bis*, B. C. G.), dans la loge rénale, par exemple. La fibrose est marquée surtout chez les lapins, tandis que la liponécrose et la lipogranulomatose y sont moins nettes.

Pour les autres irritants non lipotropes, c'est-à-dire pour les microbes à toxines, il y a superposition des deux catégories de lésions, du moins au début. Mais, en même temps, *le goudron et l'huile agissent comme un frein sur les bactéries, lesquelles paraissent produire moins de lésions si elles sont appliquées après le goudron.* Deux possibilités entrent en ligne de compte : un simple enrobage de microbes dans la masse plus ou moins visqueuse et inerte du goudron et de son excipient — ou bien une réaction modifiée des tissus déjà préparés par le goudron. Le B. C. G. ne produit plus, par exemple, de lésions giganto-folliculaires comme chez le témoin, et même l'évolution des lésions microbiennes est plus lente — environ 3 jours de différence — et moins intense. Et les cellules géantes présentent souvent le type myéloplaxe ou intermédiaire (fig. 16).

Dans le cas où le goudron suit les bactéries (avec le B. C. G.),

les lésions n'évoluent plus dans le sens habituel, car le goudron leur imprime tout de suite une allure particulière.

En ce qui concerne le dernier microbe, son irritation tardive, par sa capsule cireuse, provoque aussi une réaction de type lipotrope interstitiel, avec formation de cellules géantes.

Cette réaction des lipocytes et des histiocytes épiploïques n'est pas une lésion purement locale; nous avons pu y déceler un certain degré de mobilisation, même lorsque les animaux badigeonnés recevaient le staphylocoque par voie sous-cutanée.

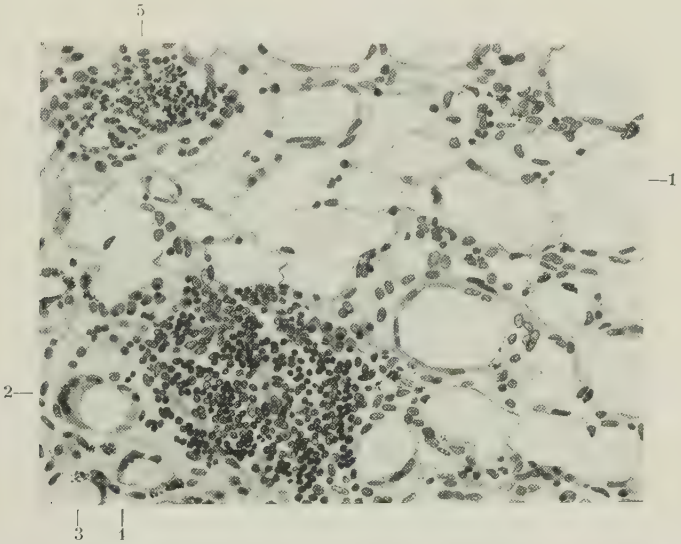

FIG. 39. — R. 31 ; bactéridie charbonneuse + huile et goudron, voie péritonéale, 1 jour : *1*, vésicules adipeuses normales du péritoine ; *2*, lipocytes proliférés avec bordure syncytiale en croissant ; *3*, vésicule ; *4*, dépôts de goudron ; *5*, micro-abcès.

Nous avons vu que le goudron agit à deux titres, d'abord par ses substances diffusibles et ensuite par son résidu insolube. Ce dernier est très intéressant, car, d'après les observations d'ALBERT FISCHER, c'est seulement ce résidu qui développe sur les cultures *in vitro* une action cancérigène bien caractérisée. Evidemment, cette action est de longue durée; mais il est singulier de voir combien les cellules fixes de l'épiploon réagissent peu — en apparence du moins — au goudron. A part une plus grande abondance des cellules géantes vésiculaires ou intersti-

tielles, à part une fibrose plus étendue et plus massive, il n'y a pas de différence qualitative entre l'huile simple et l'huile mélangée de goudron. Dans les deux cas, il y a lipogranulomatose; le goudron produit de plus des nécroses locales, des micro-abcès, mais seulement au début.

Les particules de goudron restent fixées sur les syncytia et dans les interstices cellulaires, sans y provoquer en apparence aucune réaction décelable. Nous verrons plus loin qu'il en est autrement pour le poumon et pour le foie.

Le poivre (trois cas) laisse aussi des fragments corpusculés

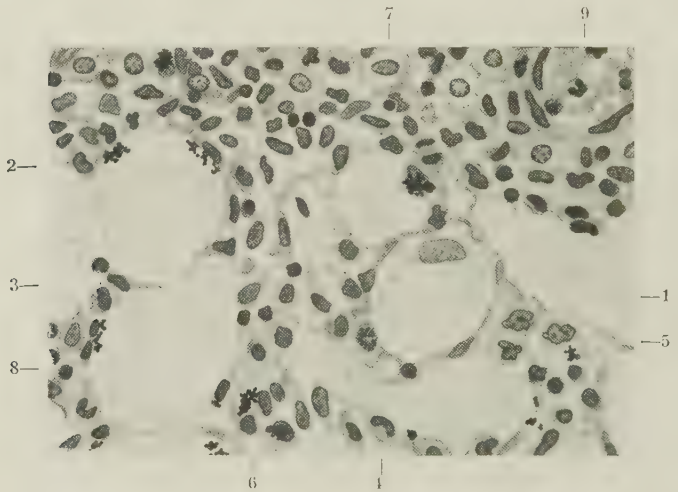

Fig. 40. — R. 34 ; id., 3 jours ; épiploïte plastique : *1*, lipocyte normal ; *2*, lipocytes avec dépôts de goudron ; *3*, lipocytes proliférés ; *4*, cellule fixe en mitose ; *5*, histiocytes ; *6*, polyblaste histioïde avec deux noyaux et dépôts de goudron ; 7, lipophages à grosses vacuoles ; 8, lymphocytes ; *9*, capillaire ectasié.

difficiles à résorber; il produit également dans l'épiploon une lipo-granulomatose très active, caractérisée par une réaction vasculaire particulièrement intense et ensuite une forte prolifération des cellules fixes et surtout des fibrocytes.

En résumé, le péritoine et l'épiploon offrent, d'après les détails sus-indiqués : *a)* une *sérosite* superficielle, et *b) une lipogranulomatose sous-séreuse*. La première, *a)*, consiste en nécrose, desquamation et régénération, avec infiltration et organisation de l'exsudat (Cornil & Ranvier, voir aussi Maximow et son école), et les cellules qui résultent de tous ces processus quittent le

péritoine et contribuent à former l'exsudat qui s'amasse dans la cavité.

La deuxième, *b)*, en impose davantage, parce que affectant des cellules fixes interstitielles, dont le rôle est d'ailleurs le plus important dans ce cas. D'ailleurs, pour les réactions des séreuses, la réaction des cellules fixes l'emporte sur celle des cellules mobiles (Jolly). La nécrose des lipocytes prédomine sur celle des fibrocytes, ces derniers étant d'ailleurs beaucoup plus rares.

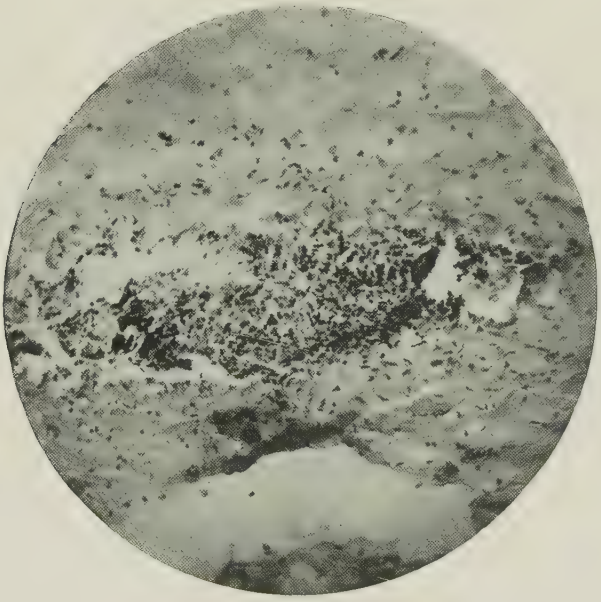

Fig. 41. — R. 67 ; id., voie sous-cutanée, 3 jours : micro-abcès dans un tissu conjonctif assez dense.

Les boules de graisse se désagrègent, les cellules qu'elles parasitent normalement redeviennent libres, actives et se comportent parfois comme des cellules mésenchymateuses libres. D'autres fois, elles restent cantonnées dans l'espace clos de chaque vésicule. Il en dérive des plasmodes multinucléés ou des réticules cellulaires serrés et même des éléments plus ou moins indépendants, lesquels se comportent tous comme des cellules mésenchymateuses. La genèse lipocytaire des cellules géantes est défendue également par Darier et Roussy, par Marie, Jolly.

Au cours de ses belles études sur le péritoine des rongeurs, Dominici a observé que les lipocytes perdent leur graisse à cause de l'inflammation. Cette résorption des graisses est de tous points analogue à celle des structures fibreuses collagènes et élastiques dans les mêmes conditions. Cette résorption est précédée de nécrose, ensuite les lipocytes forment des syncytia, régénèrent tous les éléments conjonctifs et lymphatiques et peuvent même échafauder des follicules lymphatiques de nouvelle formation (Dominici et Rubens Duval). Une réserve s'impose pourtant, d'après l'avis même de ces auteurs, à savoir que les nodules inflammatoires à cellules épithélioïdes centrales et périphérie lymphocytaire, peuvent prêter à confusion avec de pareils follicules lymphatiques. Pourtant la néoformation inflammatoire du tissu lymphoïde est indubitable.

Nous avons attaché notre attention surtout aux différences qualitatives et quantitatives produites par les associations d'irritants multiples.

II. — La rate comprend, chez le rat blanc et le lapin, cinq catégories tissulaires : les sinus, les cordons de Billroth, la zone marginale péri-folliculaire et le follicue de Malpighi avec ou sans centre clair. Les cellules péritonéales qui revêtent la rate ne participent pas aux lésions propres à cet organe.

a) Les sinus réagissent rapidement à toutes les irritations que le torrent circulatoire leur transmet. Nos irritants ont produit presque toujours une réaction de la rate. Il y a d'abord la vasodilatation, parfois avec participation des cellules endothéliales. Celles-ci peuvent être atteintes d'hyperplasie et de desquamation, ce qui réalise le tableau du *catarrhe accompagnant toute réaction aiguë de la rate.* Dans le *cas des microbes administrés par voie péritonéale, cette réaction a été vite atteinte et dépassée. Mais les irritants chimiques, le carmin à dose unique, par exemple, ne l'ont pas dépassée.* De grosses cellules à un seul noyau, chargées de carmin, apparaissent dans le sinus, provenant soit par la résorption de la cavité péritonéale, soit par desquamation du revêtement capillaire. Avec l'huile, on y trouve de gros éléments vacuolaires; avec le goudron, le contenu de ces derniers est plus riche en de pareils porteurs. Et l'action des microbes surajoutée à celle du carmin ou du goudron, exagère ce transport à la faveur de l'hyperhémie inflammatoire.

Pour la rate, le tableau comparatif des lésions est différent, parce qu'*il s'agit toujours de lésions à distance, par l'entremise*

du torrent circulatoire, tandis que, pour l'épiploon, il s'agit de lésions locales. De manière que la rate réagit surtout pour certaines associations d'irritants et beaucoup moins pour d'autres, et, dans ce dernier cas, c'est une réaction banale; dans le premier cas seulement, on peut parler de réaction plus ou moins spécifique.

b, c) D'autre part, il y a, entre la pulpe blanche et la pulpe

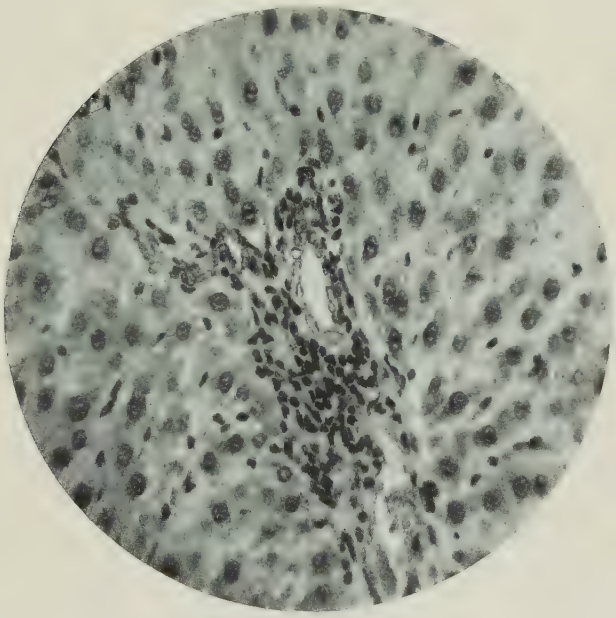

Fig. 42. — R. 15 ; id., voie péritonéale, 2 jours : territoire avec cellules épithéliales assez bien conservées ; infiltration moyenne périportale.

rouge, un antagonisme fonctionnel bien connu et qui se manifeste souvent avec beaucoup de netteté dans les présentes expériences. Rappelons, en peu de mots, en quoi consistent ces particularités.

Les cordons de Billroth ne sont pas faciles à délimiter sur une rate non lavée et dont les capillaires sont parfois surchargés de gros éléments à un seul noyau. Leurs réactions évoluent de pair avec celle de la zone marginale péri-folliculaire, cette dernière pouvant être considérée comme une masse de rangées parallèles

de cordons de Billroth, dépourvue de capillaires sinusoïdes. C'est, en un mot, *le tissu cito-réticulaire de la pulpe rouge,* supporté par la *trame fibro-réticulaire*, avec ou sans capillaires sinusoïdes. Malgré *leur différence morphologique, il y a donc une communauté de fonctions entre les cordons de Billroth et la zone marginale péri-folliculaire.*

L'huile et le goudron, par voie péritonéale, y produisent une hyperplasie assez nette, laquelle est absente lorsque le goudron est administré par voie cutanée.

Le B. C. G. n'y manifeste qu'une réaction banale; mais lorsqu'il suit le goudron, par voie péritonéale, il y a réticulose diffuse des cordons de Billroth et de la zone péri-folliculaire. Comme cette dernière est plus apparente par sa morphologie, ses variations quantitatives sont plus nettes dans ce cas.

Le b. coli associé au goudron provoque une réticulo-endothéliose diffuse de la pulpe rouge, moins intense lorsque le microbe agit seul.

Le carmin seul y provoque une certaine mobilisation des cellules réticulaires de la pulpe rouge, où il apparaît ci et là; le goudron s'y dépose en grumeaux irréguliers, plus abondants si l'hyperhémie microbienne s'y ajoute.

Enfin, les micro-abcès provoqués par le coli, le staphylocoque, sont plus fréquents, plus étendus et accompagnés de suffusions hémorragiques après le goudron. Des dépôts de goudron peuvent apparaître dans les cellules de la pulpe rouge; on les trouve plus souvent dans les cellules libres contenues par les sinus veineux (staphylocoques, charbon et goudron).

d, e) Des réactions plus nettes se passent dans les corpuscules de Malpighi. Leur première réaction consiste dans une hypertrophie de leurs cellules réticulaires; de ce fait, le follicule n'est plus compact, comme à l'état d'inertie réactionnelle, mais présente des taches claires occupées justement par ces cellules polygonales, à gros noyau vésiculeux et clair, et à cytoplasme ramifié et anastomosé le long des fibres réticulaires de la charpente. C'est un aspect en « trous de mites »; les cellules réticulaires qui s'y trouvent peuvent être chargées ou non de fragments nucléaires.

Si la réaction est plus marquée, parmi les lymphocytes apparaissent des nodules clairs qui sont formés de cellules réticulées hypertrophiques et hyperplasiques, de lymphoblastes, d'histiocytes et parfois de macrophages. Les nodules clairs peuvent être uniques ou multiples et, dans ce dernier cas, par leur confluence, ils produisent les centres clairs dont l'étendue varie considéra-

blement. La macrophagocytose n'est pas obligatoire et n'apparaît que si le caryorrhexis devient important.

Les mêmes irritants capables de produire la réaction la plus simple, l'aspect en trous de mites, produisent parfois les nodules clairs plus ou moins étendus, comme le B. C. G., et, *dans ce cas, la voie péritonéale est plus active que la voie sous-cutanée.* Cette dernière produit surtout des petits nodules clairs (cellules réticulaires hyperplasiées) parsemés de fragments pycnotiques.

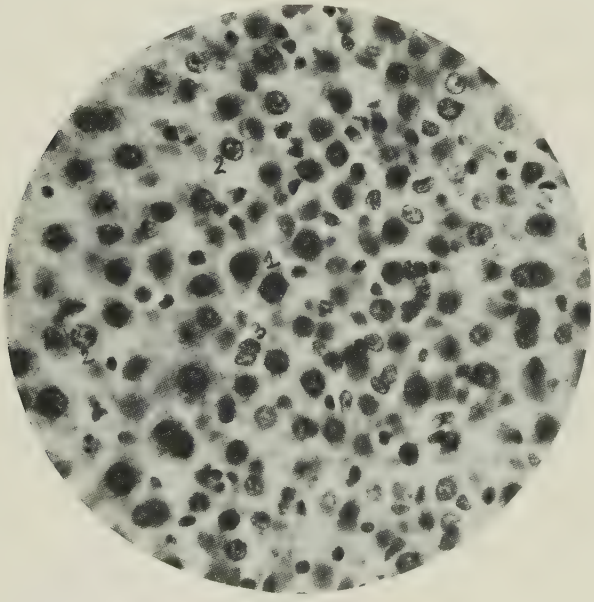

Fig. 43. — R. 32 ; id., 3 jours ; noyaux épithéliaux de taille et de coloration très inégales (anisocarye et anisochromie) : *1*, gros noyaux foncés; *2*, noyaux normaux ; *3*, cellule de Kupffer géminée. Forte infiltration avec noyaux leucocytaires, lymphoïdes, kupffériens.

L'huile et le goudron dilué d'huile produisent, par voie péritonéale, de gros centres clairs avec gros follicules ; de même différents microbes, associés avec le goudron par *voie cutanée,* accélèrent et intensifient la clarification des follicules : le B. C. G. dès le deuxième jour, le staphylocoque, la bactérie charbonneuse, le coli. Même le carmin appliqué par la même voie provoque la formation de gros centres clairs. Par contre, la voie

péritonéale, où le goudron et l'huile modifient l'absorption et les réactions tissulaires, réduit et ralentit la formation de ces centres clairs pour les irritants sus-indiqués, ainsi que le caryorrhexis si abondant avec le B. C. G. seul parfois (fig. 23 *bis*). Mais la réaction gagne en étendue ce qu'elle perd en intensité. Il peut y avoir réaction mixte, le B. C. G. seul produit une réticulose intra-folliculaire; l'huile et le goudron en produisent une qui est

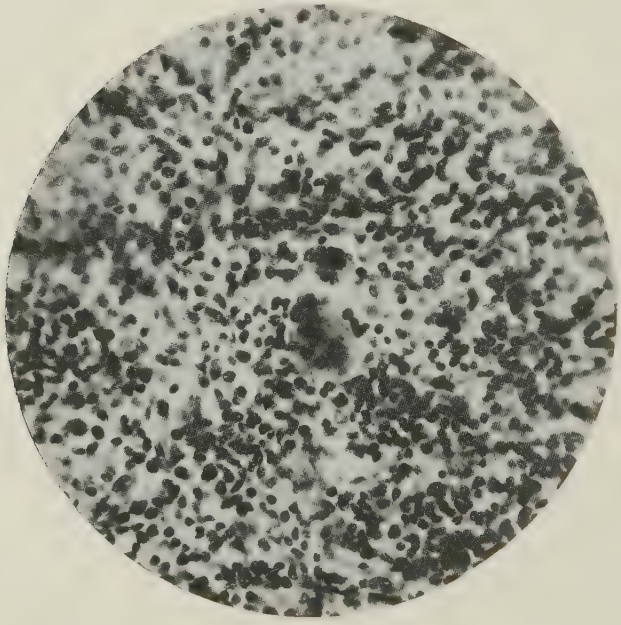

Fig. 44. — R. 34 ; id., 3 jours : groupe syncytial chargé de goudron, dans un follicule splénique clarifié.

extra-folliculaire. Si on associe les deux irritants dans certains stades, il y a réticulose intra et extra-folliculaire.

De même le staphylocoque seul ou avec de l'huile (voie cutanée) donne de l'hyperhémie et des abcès; associé au goudron, il donne en plus la réticulose des follicules allant jusqu'à la formation de centres clairs, — ces réactions étant beaucoup plus nettes chez le rat que chez le lapin.

Quant au charbon, l'association au goudron favorise l'accu-

mulation de fragments nucléaires dans la pulpe rouge avec macrophagocytose consécutive.

Par contre, *il peut y avoir atrophie de la pulpe blanche avec hyperplasie de la pulpe rouge* (goudron mélangé d'huile par voie péritonéale, fig. 24). Même une seule injection sous-cutanée de carmin, autrement inoffensive, provoque avec le goudron une forte clarification des follicules, lesquels s'atrophient.

Il est intéressant de voir que *les nodules lymphatiques du poumon, de l'intestin, du mésentère, suivent les mêmes réactions que celles de la pulpe blanche splénique. C'est une réaction de sys-*

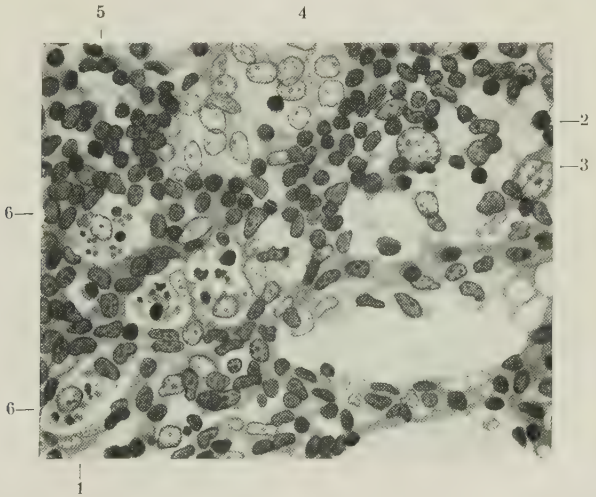

FIG. 45. — R. 14 ; id., 1 jour ; périphérie d'un follicule splénique clarifié ; *1*, cellules réticulaires normales ; *2*, cellules réticulaires hypertrophiées; *3*, cellules réticulaires géminées ; *4*, groupe syncytial de cellules réticulaires ; *5*, lymphocytes ; *6*, macrophages.

tème. Il faut pourtant tenir compte, chaque fois, si une lésion locale surajoutée, telle une broncho-pneumonie, ne vient pas altérer la réaction ganglionnaire territoriale.

En résumé, et en schématisant, on pourrait dire que les *agents hydro-solubles*, comme le carmin et les toxines bactériennes, intéressent d'abord les sinus, donc les éléments vasculaires, ensuite la pulpe rouge avoisinante, et, de manière exceptionnelle, les cellules réticulaires du follicule; que les *agents lipo-solubles faibles*, comme l'huile, affectent surtout, sur la pulpe rouge, ceux qui agissent aussi sur la zone péri-folliculaire. Lorsqu'il y

a action mixte, par exemple goudron, huile et bactéries, la réaction la plus intense affecte souvent par le follicule avec ondes de pycnose et macrophagocytose, et parfois atrophie de la pulpe blanche. Par voie péritonéale, les corps gras ralentissent et réduisent la réaction.

Quant aux nodules nécrotiques et leuco-histiocytaires, ils sont assez rares dans nos séries; comme histologie, comme fréquence et distribution, ces nodules sont tout à fait différents de ceux que l'on peut trouver dans la pseudo-tuberculose des rongeurs de laboratoire (voir : Nieberlé, Müller, Frank, Zwick, Henschen, Seifried ; Raebiger & Leschke ; Ribbert, Sarnosti, Schmorl ; Rezek & Lauda). Même les injections de sérum normal de cheval produisent, chez le lapin, l'agrandissement des follicules lymphatiques avec formation de nouveaux centres clairs (Vaubel).

Dans nos expériences, la voie péritonéale est plus active que la voie cutanée.

III. — Le foie réagit par ses trois catégories tissulaires et fonctionnelles : capillaires et espaces portes, cellules de Kupffer, cellules épithéliales.

a) Comme pour l'épiploon et la rate, les irritants hydro-solubles agissent d'abord sur les capillaires : dilatation, hyperhémie, hyper-leucocytose. Action vite effacée après une seule injection de carmin, action plus forte et plus durable avec les bactéries, allant jusqu'à des suffusions hémorragiques sous-capsulaires ou interstitielles pour le b. coli, et surtout avec les grandes doses de bactérie charbonneuse par voie péritonéale. Les espaces portes accumulent un excès de leucocytes polymorphes, de lymphocytes et de cellules histioïdes; des cellules chargées de carmin peuvent y apparaître aussi.

La lésion la plus importante se constitue bientôt ; ce sont les nodules nécrotiques et leuco-histiocytaires infectieux qui se développent de préférence dans la zone externe du lobule. Il y a d'abord, et surtout avec le charbon, un excès de leucocytes intra-capillaires qui forment un amas où des noyaux se fragmentent. C'est la première phase, leucocytaire. De nouvelles cellules migratrices arrivent qui compriment les trabécules hépatiques, lesquels présentent une coagulation acidophile du cytoplasme avec pycnose du noyau. Les débris chromatiniens ou acidophiles deviennent plus fréquents. C'est la deuxième phase, nécrotique. Les cellules de Kupffer prolifèrent, les histiocytes portes aussi;

c'est la troisième phase, histiocytaire, ou histio-leucocytaire, ou inversement, selon la proportion des cellules présentes.

Les nodules nécrotiques sont plus ou moins nombreux, mais leur volume reste toujours exigu et ne représente qu'une petite partie du lobule hépatique. Pas de fonte purulente (excepté pour le coli et le staphylocoque), pas de confluence, pas d'accroissement centrifuge. Tout au plus, avec le staphylocoque par

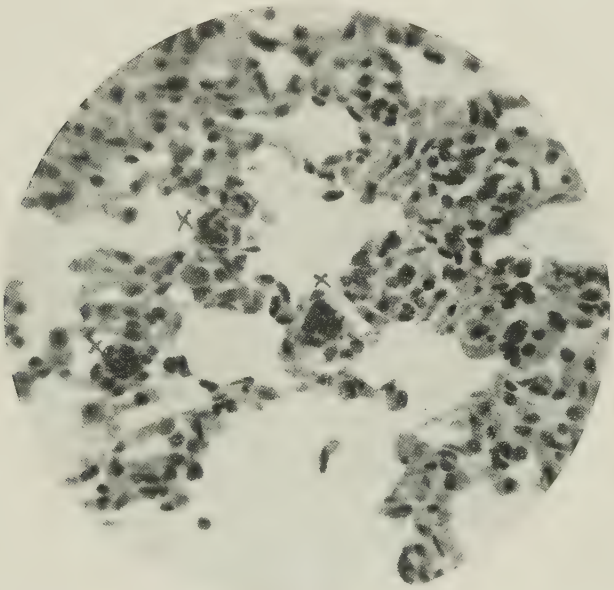

Fig. 46. — R. 16 ; id., 3 jours : macrophages chargés de goudron dans les cloisons interalvéolaires *(X)*.

voie péritonéale, peut-on observer un chapelet de petits abcès le long des vaisseaux portes, vers le 6e jour.

Le B. C. G. favorise la transformation épithélioïde des polyblastes d'origine lymphocytaire ou histiocytaire, et l'abondance des plasmocytes dans les espaces portes; moins de lésions par voie péritonéale, et inversement, si l'huile ou le goudron sont associés. Les lésions folliculaires, épithélioïdes et parfois même giganto-cellulaires les plus nettes sont produites chez le lapin, par injection intra-veineuse de B. C. G., le goudron étant admi-

nistré par voie intra-musculaire. Si le B. C. G. précède le goudron, par voie péritonéale, les lésions ne progressent plus vers les follicules.

Les nodules les plus abondants sont produits par les injections péritonéales de microbes seuls; ensuite, les microbes seuls par voie cutanée ; ensuite, les microbes associés au goudron par voie cutanée, et enfin la même association par voie péritonéale. Par exemple, avec le charbon, les nodules leucocytaires (premier stade) apparaissent dès le lendemain sans goudron ; et, avec goudron, les nodules n'apparaissent qu'un jour ou deux plus tard. De même avec le coli, presque pas de nodules nécrotiques chez les animaux traités par voie péritonéale, avec goudron et bacilles ; par contre, ces nodules sont très fréquents avec la voie cutanée. Chez les lapins (B. C. G.), les nodules peuvent devenir hémorragiques. Il est facile de se convaincre qu'il s'agit bien de lésions spontanées latentes, grâce aux animaux assez nombreux traités par le carmin seul ou associé à l'huile : les nodules nécrotiques leucocytaires et histiocytaires y font défaut. On y trouve seulement des infiltrations et des nodules leucocytaires dans les espaces portes, avec gros mononucléaires chargés de goudron. Si le goudron précède, toujours par voie péritonéale, des nécroses épithéliales peuvent s'y trouver, comme chez tous les animaux goudronnés de cette manière ; ces nécroses attirent des leucocytes, des cellules de Kupffer, mais il n'en résulte jamais des nodules nécrotiques bien délimités et de même type que ceux déjà décrits.

Ces détails sont d'autant plus intéressants qu'il s'agit de différencier, chez les rongeurs d'expérience, ces lésions d'avec celles groupées sous le nom générique de pseudo-tuberculose, dont l'origine est souvent intestinale. Tel est le cas pour le lapin, avec le paratyphus (Gruber), la peste spontanée (Messerchmidt et Keller), des infections indéterminées (Rezek et Lauda). On y trouve des nodules à localisation intra-lobulaire, souvent péricentrale. On y trouve des cellules épithéliales plus ou moins altérées, séparées par des cellules de Kupffer proliférées, par des leucocytes, des macrophages. Certains éléments subissent la nécrose, la lésion progresse vers la périphérie et le nodule augmente de volume. Ses limites sont plus ou moins nettes, selon la réaction qu'il provoque. Sa composition histologique est différente d'après son âge et aussi d'après l'étiologie (Rezek et Lauda). Ces auteurs ne peuvent pas préciser si l'origine des nodules est due à un thrombus leucocytaire, — à une nécrose

épithéliale ou bien à la localisation de l'agent causal au niveau des cellules endothéliales.

On connaît mieux l'évolution de ces lésions infectieuses chez le cobaye, que nous allons citer à titre d'exemple. Chez le cobaye, les lésions pseudo-tuberculeuses ont d'habitude une origine épithéliale, et passent par trois stades différents :

1° Il y a d'abord une nécrose acidophile du cytoplasme rata-

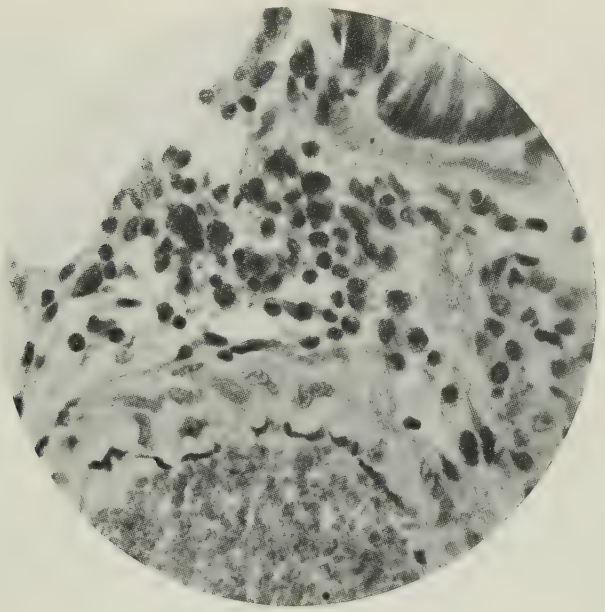

Fig. 47. — R. 14 ; id., 1 jour : macrophages chargés de graisse et de goudron dans les interstices d'un pédicule broncho-vasculaire.

tiné avec noyaux en pycnose ou en lyse, trabécules fragmentés et désorganisés. Parfois, stéatose exagérée. La réaction infiltrative ne fait que s'annoncer à la périphérie. 2° Dans un deuxième stade, on trouve des leucocytes neutrophiles très abondants qui dissocient et encerclent le groupe de cellules épithéliales nécrotiques. Le nodule ainsi constitué est toujours de très petites dimensions. 3° Le troisième stade se rapproche davantage des lésions désignées par Joest comme pseudo-tuberculose, car, à la périphérie, des cellules épithélioïdes prédominent avec des

lymphocytes, tandis que les pseudo-éosinophiles ne se trouvent plus qu'en petit nombre et surtout dans le centre. Tout autour, il peut y avoir une zone étendue de tissu de granulation. D'autres nodules, de tous points de vue pareils, subissent une fonte secondaire : leur centre est entièrement occupé de leucocytes, la plupart en voie de fragmentation. Ce stade peut passer à la chronicité, sous forme d'un petit abcès entouré d'une capsule conjonctive assez dense et riche en fibres collagènes, peu vascu-

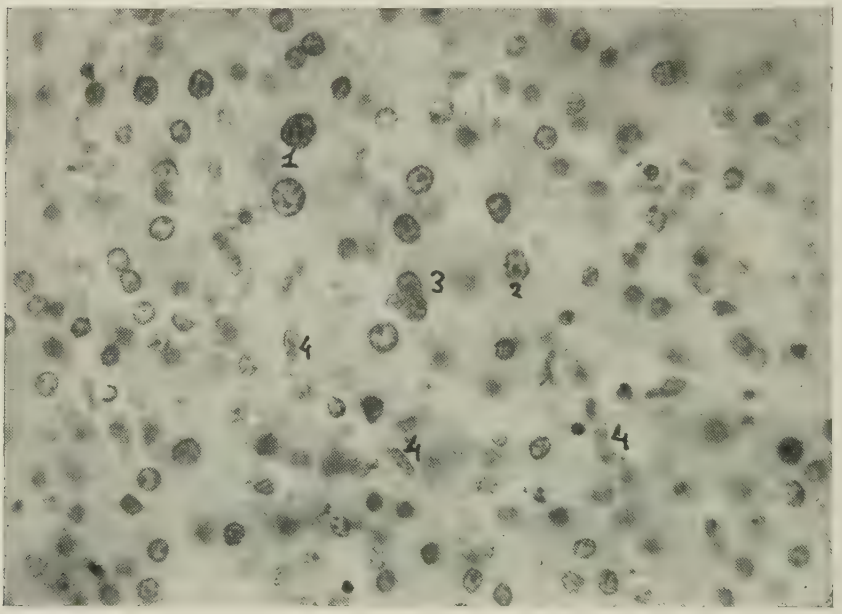

Fig. 47 *bis*. — R. 67 ; badigeonné, 60 jours ; bactérie charbonneuse, 3 jours : *1*, gros noyaux bien colorés ; *2*, noyau fripé, de taille moyenne ; *3*, groupe de trois noyaux isogénétiques ; *4*, cellules de Kupffer hypertrophiées.

larisée. D'autres tractus collagènes s'y insèrent et chaque microabcès enkysté représente le point de départ d'une cirrhose plus ou moins localisée avec prolifération des canaux biliaires.

Des lésions pareilles furent notées pour des épizooties dues à un tétragène (Kaspar et Kern) ou à un streptocoque lancéolé (Wittneben).

Chez le rat, il faut toujours tenir compte du fait que la splénectomie ou une infection grave sont capables de déclencher

une bartonellose autrement latente. Mais si le sang périphérique n'a pas montré de parasites, l'interprétation des faits est plus simple parce que le rat ne montre jamais de nécroses nodulaires spontanées dans son foie. La bartonellose du rat produit des nodules tellement nombreux qu'ils arrivent à la confluence d'après Lauda. Dans le charbon spontané, les lésions correspondent au type déjà indiqué pour la pseudo-tuberculose du cobaye. Il ne faut évidemment pas confondre ces lésions nodulaires avec les nodules toxiques de M. B. Schmidt.

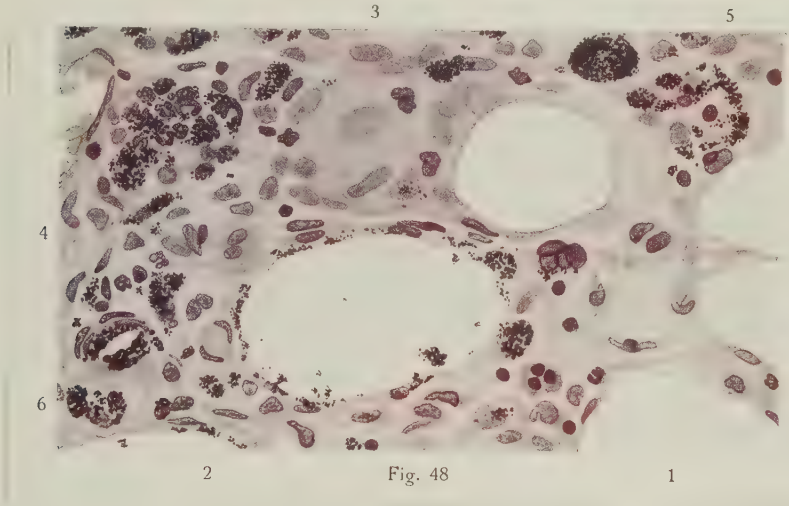

Fig. 48

Fig. 48. — R. 18 ; b. coli + huile et goudron, 1 jour : *1*, partie d'une vésicule en repos ; *2*, lipocytes au repos malgré les dépôts de goudron ; *3*, lipocyte vu de face, sur le dôme d'une vésicule ; *4*, cellules fixes proliférées ; *5*, histiocyte; *6*, dépôts de goudron.

Dans la toxoplasmose du lapin, le point de départ est constitué par des capillaires thrombosés et on trouve le parasite dans des cellules épithéliales et les mononucléaires.

La tularémie produit des lésions nucléaires chez le rat et le lapin (Councilman et Strong, Ledingham et Fraser). Le parasite pénètre dans le noyau, s'y multiplie et le détruit finalement (Wooley). Il en est de même chez le cobaye, mais non chez la souris, cette dernière étant indemne.

Dans la lèpre spontanée du rat, Stefansky & Dean ; Rabino-

VICI ; WALKER, LEBŒUF et SALOMON ont trouvé et identifié le parasite et ses lésions nodulaires dans le foie et dans la rate. D'après ISHIWARA, seule la présence du bacille permet d'affirmer la nature de la maladie, car les lésions ressemblent de tous points à la pseudo-tuberculose. Les bacilles pullulent dans les endothéliums des capillaires, d'où ils envahissent les cellules épithéliales et les cellules interstitielles; les cellules nobles disparaissent par atrophie ou par stéatose, le tissu conjonctif prolifère et il en résulte une cirrhose graisseuse pigmentaire atrophique ou hypertrophique (JODASSOHN).

Enfin, le lapin peut montrer une hépatite aiguë péri-centrale avec aspect de cirrhose (REZEK et LAUDA).

Le lapin peut présenter encore une vraie cirrhose atrophique du foie (BEITZKE), ainsi que des cirrhoses à point de départ péri-angiocholitique (JAFFÉ).

La première des lésions interstitielles, les manchons péri-vasculaires, formés de lymphocytes, d'histiocytes et de rares plasmocytes, ne constituent pas une lésion proprement dite (PASCHKIS, LAUDA, EPSTEIN). D'ailleurs, même les irritations en apparence peu importantes, comme les injections de protéines, provoquent une forte réaction cellulaire dans le foie (KUCZINSKY, EPSTEIN, PENTIMALLI, VAUBEL). Il en résulte que la lobulation devient beaucoup plus apparente et, au niveau des espaces portes accentués, on trouve plus de gros lymphocytes que de fibrocytes, donc justement l'inverse qu'à l'état normal. VAUBEL y trouve des formes de transition entre les histiocytes et les lymphoblastes. Les capillaires sont dilatés et contiennent de nombreux leucocytes et de gros éléments de Kupffer, parfois desquamés. Enfin, les épithéliums sont souvent nécrotiques, surtout lorsque l'animal a reçu des injections intra-veineuses.

En ce qui concerne les irritants LIPO-SOLUBLES purs, *leur action ne diffère pas essentiellement de celle déjà décrite pour les irritants* HYDRO-SOLUBLES. Ce fait est dû peut-être à l'état physique dans lequel le goudron et l'huile parviennent aux éléments hépatiques, peut-être aussi à la réactivité propre à ces éléments. Il y a hyperhémie, c'est-à-dire stase hématique, leucocytaire et plasmatique; de tous ces éléments, seuls les leucocytes quittent les vaisseaux et s'amassent aux alentours.

b) Les cellules de Kupffer montrent des réactions particulières et caractéristiques, selon la présence ou l'absence du goudron.

L'huile seule peut y provoquer un certain degré d'hypertrophie et d'hyperplasie, ainsi que le goudron par voie péritonéale.

D'autre part, le carmin n'y provoque que très peu d'activité, excepté les rares dépôts de colorants. Quant aux bactéries, la mobilisation kupfférienne est plus ou moins précoce, mais de faible intensité.

Par contre, lorsqu'il y a association de goudron et des bactéries, les cellules de Kupffer réagissent au maximum, la voie péritonéale étant tout aussi active que la voie cutanée. Ces diffé-

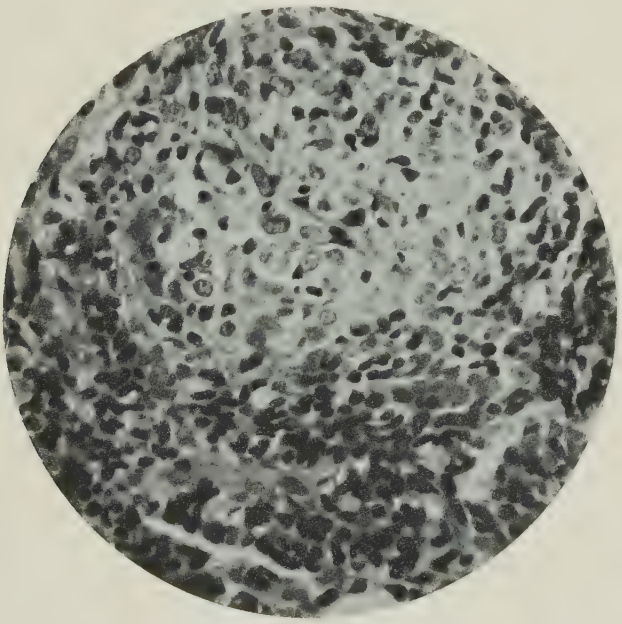

Fig. 48 *bis*. — L. 122 ; badigeonné, 50 jours ; coli sous-cutané, 3 jours : centre clair avec cellules pycnotiques.

rences sont nettes surtout pour le staphylocoque (fig. 29 et 36), par voie cutanée.

De même, la bactéridie charbonneuse ne paraît pas stimuler de manière appréciable les cellules de Kupffer; mais lorsqu'elle est appliquée après le goudron, ces dernières réagissent fortement. Pour le coli, avec les irritants associés, les cellules de Kupffer arrivent à faire des colonnes continues à l'intérieur des capillaires, devenues exangues, vu que l'intumescence épithéliale s'y ajoute aussi. Même le carmin, associé au goudron, arrive

à produire une mobilisation appréciable des cellules de Kupffer.

L'association des irritants favorise également le dépôt du goudron dans les cellules de Kupffer, surtout chez les lapins traités par le B. C. G.

c) Les épithéliums hépatiques réagissent aux actions toxiques d'après l'intensité de ces derniers et, fait plus intéressant, d'après leur qualité.

Bactéries ou goudron isolément produisent, à leur degré extrême, un état homogène, acidophile, hyperchromique du cytoplasme avec rétraction; ou bien surcharge graisseuse, état vacuolaire et fonte. Dans le premier cas, il y a pycnose ; dans le dernier, caryolyse. La première lésion se trouve ci et là, disséminée, plus souvent vers la partie centrale du lobule; elle est constante dans les nodules nécrotiques; l'autre lésion est plus étendue et affecte surtout la périphérie du lobule. Les lésions dégénératives sont beaucoup plus fortes chez les lapins que chez les rats. En règle générale (staphylocoque, charbon), les microbes et le goudron produisent le maximum de lésions dégénératives par voie cutanée, et beaucoup moins par voie péritonéale.

Les noyaux en voie de lyse sont assez fréquents ; ils représentent peut-être, d'accord avec Podwissosky, le mécanisme de régénération normale des cellules hépatiques. Il est fréquent de voir des cellules à deux noyaux égaux, dont l'un est bien coloré et l'autre beaucoup plus pâle. Cette *anisochromie* normale, avec fréquente duplicité des noyaux, peut s'exagérer fortement dans les conditions de nos expériences, paraissant indiquer une régénération intense du foie. Même l'huile seule peut l'engendrer ; l'état grenu et basophile du cytoplasme montre, dans ce cas, une parfaite vitalité cellulaire.

Dans le même sens parle l'*anisocarye,* terme sous lequel nous désignons l'inégalité de taille des noyaux, allant du simple au quadruple (fig. 47 *bis,* etc.).

La régénération du foie s'exagère jusqu'à la formation de petits nodules adénomateux, avec trabécules hépatiques hyperchromiques, mais à cytoplasme plutôt basophile et finement grenu, à noyau bien dessiné et coloré. Cette lésion n'apparaît que sous l'influence du goudron associé au B. C. G. (R. 101, fig. 18), et cela nous paraît constituer une lésion caractéristique pour cette association pathogénique. Il est vrai que ce rat avait présenté, en même temps, des lésions de broncho-pneumonie, ce qui a pu surexciter d'autant plus les réactions cellulaires.

Ce même rat a présenté une densification spéciale des noyaux

hépatiques (fig. 18, 19), les rendant plus aptes à retenir fortement la paraffine. Ce n'était pas toutefois une pycnose proprement dite, parce que le noyau n'était pas ratatiné.

Nous avons vu que le goudron paraît agir par un facteur soluble et par un facteur insoluble et que ce dernier est, en apparence du moins, très bien toléré. Dans le même sens parle la présence du goudron dans les cellules de Kupffer et même dans les cellules hépatiques (coli + goudron) sans aucune lésion notable.

Nous y avons trouvé, sous l'action des irritants associés, des

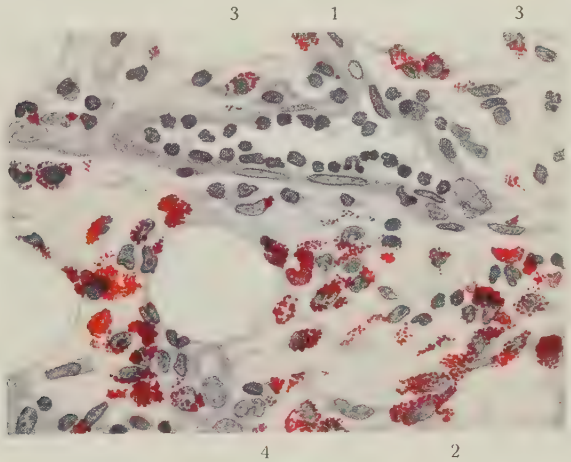

Fig. 49

FIG. 49. — R. 3 ; carmin, par voie péritonéale, 2 jours : *1*, veinule contenant beaucoup d'éléments ; *2*, cellules fixes avec carmin ; *3*, histiocyte ; *4*, polyblaste histioïde.

cellules à deux, à trois et même à quatre noyaux; ce n'est une lésion que par sa fréquence, car, d'après BÖHM & DAWIDOFF, REZEK & LAUDA, les cellules hépatiques peuvent contenir même normalement deux noyaux. Le fait d'y trouver trois et parfois quatre noyaux, constitue une lésion, indiquant une activité nucléaire plus intense que d'habitude, chez des animaux recevant une alimentation pauvre en graisse et riche en fourrage frais. Cette dernière condition est très importante, parce que nous savons, d'après les expériences de TOBIAS COHN et de LUKJANOFF, qu'une alimentation spéciale, avec beaucoup de graisses et

d'avoine, produit des cellules volumineuses avec deux, trois ou quatre noyaux et parfois même des mitoses. A. Babes a trouvé que les cellules à deux noyaux passent de 20 %, chiffre normal, à 23-57 % chez les lapins ayant fait un cancer du goudron, les noyaux arrivant à doubler leur volume.

En résumé, le foie réagit selon le même type, tout comme la rate, indifféremment de la nature hydro-soluble ou lipo-soluble

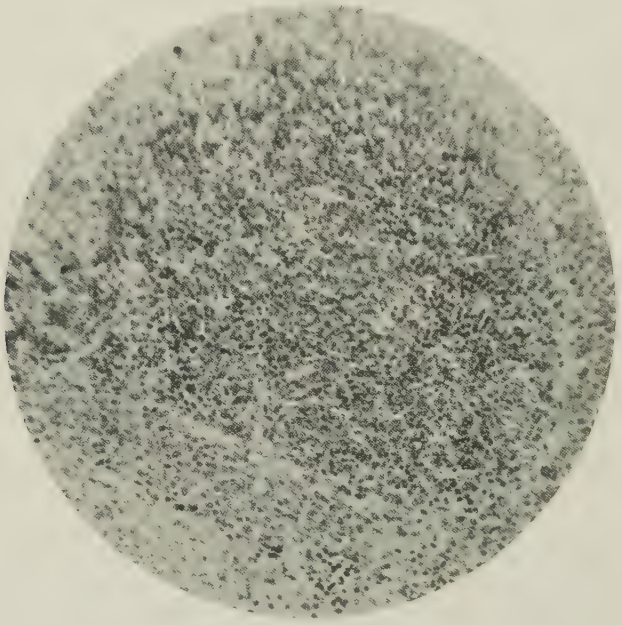

Fig. 50. — R. 40 ; carmin, par voie sous-cutanée, 3 jours : follicule splénique avec clarification incipiente.

des irritants. Sa réaction concerne d'abord les vaisseaux et les espaces portes, ensuite les cellules de Kupffer et les cellules épithéliales. On y décèle, selon l'intensité de ou des irritants, une inflammation plus ou moins forte et des altérations dégénératives ou prolifératives variables. Mais la prolifération des cellules de Kupffer et celle des cellules hépatiques traduit presque toujours une association du goudron avec des microbes et spécialement le B. C. G. Il en résulte les réactions les plus fortes et les plus atypiques dans nos séries d'expériences, sans toutefois jamais dépasser une régénération d'intensité moyenne.

Enfin, les nombreux animaux traités par le carmin servent aussi de contrôle et contribuent à montrer que nos animaux étaient libres de lésions spontanées du type pseudo-tuberculose.

IV. — Pour le POUMON, la voie d'apport est triple : aérienne, lymphatique et sanguine. Les capillaires et les alvéoles réagissent selon le type aigu pour tous les irritants qui leur parviennent à distance. La réaction se fait comme pour tout irritant hydro-

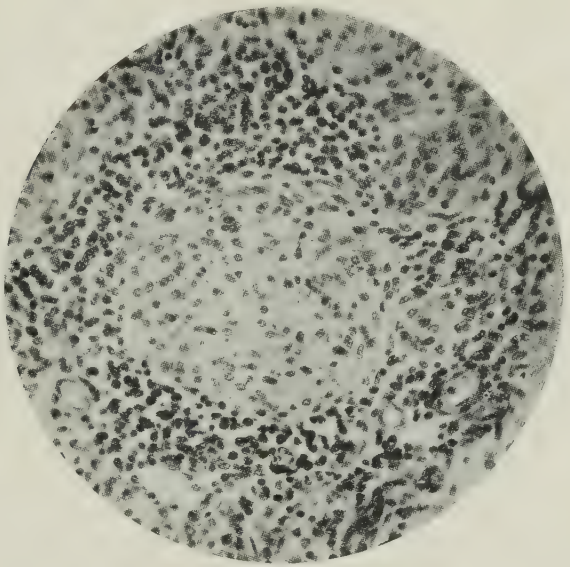

FIG. 51. — R. 22 ; id., par voie péritonéale, 3 jours : gros centre clair dans un follicule splénique.

soluble. Mais le goudron se comporte différemment, car tous les animaux badigeonnés absorbent des quantités importantes de goudron par déglutition et par inhalation. Le léchage y joue un grand rôle et seuls les animaux injectés par voie péritonéale et musculaire n'y sont pas exposés, à condition toutefois de n'en laisser la moindre goutte au commencement ou à la fin, par reflux. D'autre part, le poumon semble attirer le goudron. De sorte que ce qui prédomine dans le poumon, en dehors de l'hyperhémie commune à toute réaction générale, c'est, chez les animaux goudronnés, une *pneumopathie* assez caractéristique. A vrai dire, c'est une double lésion, interstitielle et alvéolaire.

L'hyperhémie s'accompagne bientôt d'infiltrations cellulaires à polyblastes lymphoïdes et histioïdes; les fibroblastes deviennent bientôt assez fréquents. Il y a aussi de gros éléments irréguliers chargés de goudron, ou bien des dépôts irréguliers interstitiels et parfois des leucocytes polymorphes qui en contiennent quelques particules. La rate présente également ces trois modalités de transport et dépôt, mais à un moindre degré.

De plus, les alvéoles en sont encore plus chargées. Qu'il s'agisse d'animaux traités par voie cutanée ou d'animaux traités par voie péritonéale et musculaire, il n'y a pratiquement pas de différences comme lésions interstitielles et alvéolaires. Ces dernières consistent en hypertrophie, desquamation avec hyperplasie des alvéocytes; il s'y ajoute toute une série d'éléments de dyapédèse et de rares éléments qui proviennent des segments situés en aval. Il en résulte la *pneumopathie goudronneuse*, à la fois alvéolaire et interstitielle. N'importe quelle en a été la lésion initiale, alvéolaire ou interstitielle, les lésions deviennent rapidement mixtes.

Les différents irritants produisent, appliqués à l'état isolé, des lésions plus ou moins caractéristiques. Ainsi le B. C. G., par voie veineuse, produit des nodules plus ou moins bien délimités, et, dans ce dernier cas, l'arrangement folliculaire peut être assez bien défini. Les lapins réagissent plus fortement que les rats. Les autres microbes produisent seulement de l'hyperhémie, des nodules leucocytaires interstitiels ou adventitiels, une alvéolite séreuse, rarement hémorragique. Le charbon, par exemple, y produit des nodules et des micro-abcès le 3^{e} jour, donc plus tard que dans la rate et le foie; à grande dose, ce microbe y produit des hémorragies importantes.

Lorsqu'il y a action des microbes et du goudron, le tableau histologique peut être constitué de manière tout à fait différente. Comme pour le foie, c'est toujours l'association goudron + B.C.G. qui est la plus active, car il en résulte des nodules sarcoïdes avec tourbillons de fibroblastes et de fibrocytes et quelques cellules à goudron (R. 71). Les épithéliums bronchiques ont proliféré avec parfois une métaplasie notable; la voie sous-cutanée pour le goudron fut la plus active.

Il n'y a pas de mitoses, ni de prolifération invadante ou destructive, et la présence du goudron montre qu'il s'agit seulement d'une lésion irritative. Il faut retenir cependant le caractère de prolifération intense atypique des cellules bronchiques et des fibroblastes interstitiels.

Lorsque les deux sont appliqués par voie péritonéale, pas de lésions folliculaires dans le poumon, à l'encontre des cas où le premier fut injecté par voie veineuse et le dernier par voie musculaire.

Il en est de même pour le coli, le staphylocoque et le charbon: la voie péritonéale commune protège dans une certaine mesure contre les lésions en foyer ; les voies disjointes exagèrent les lésions, lesquelles sont de nature purement inflammatoire.

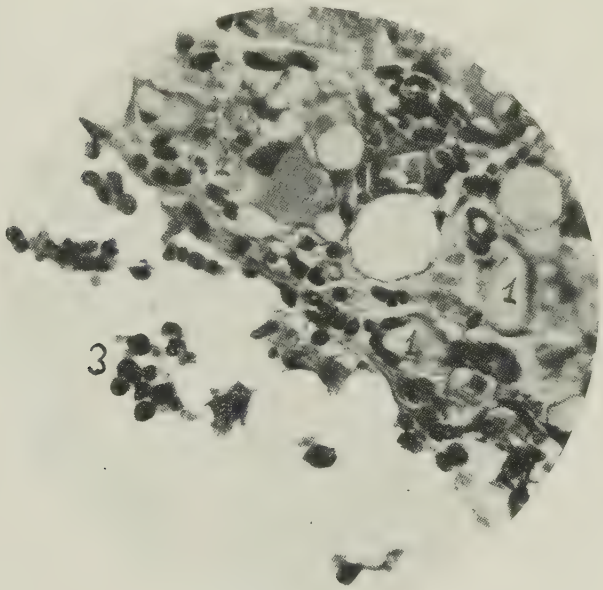

Fig. 52. — R. (G) ; huile d'olives, 42 jours ; carmin, 7 jours, voie péritonéale; épiploon : *1*, vésicule à bordure lipocytaire active; *2*, polyblaste chargé de carmin; *3*, cellules desquamées ou émigrées, en partie chargées de carmin.

Pour le carmin, il n'y a pratiquement aucune réaction surajoutée à celle du goudron.

Les NODULES LYMPHATIQUES péri-bronchiques suivent les réactions de système de tout le tissu lymphatique, en montrant des centres clairs parfois très abondants. Des macrophages peuvent s'y trouver, chargés de fragments nucléaires ; il y a parfois des mitoses dans des lymphoblastes ou des cellules réticulaires. Cette

clarification secondaire peut être produite même par l'huile d'olives simple. Avec le B. C. G., de nombreux plasmocytes s'y trouvent, ainsi que dans les espaces interstitiels.

Il faut évidemment tenir compte des réactions banales du poumon; ainsi Vaubel a observé que même l'injection de sérum de cheval suscite l'apparition d'un assez grand nombre de nodules ou de nappes lymphocytaires près des vaisseaux ou des bronches, mais dépourvus de centres germinatifs. Cette réaction est beaucoup plus intense chez le lapin que chez le cobaye. Les injections intra-veineuses produisent une hyperhémie notable ; lorsqu'il y a choc mortel, des thrombes hyalins bouchent les capillaires. Mais cette réaction n'est pas bien forte, car il n'y a pas de mitoses, mais une forte réaction lymphatique est néanmoins très nette au niveau du poumon; à ce sujet, Œller, Pentimalli et Vaubel sont d'accord. Les injections répétées ne produisent pas une réaction essentiellement différente (Seemann, Gerlach, Finkelday, Vaubel).

Les alvéoles collabées y sont parfois assez nombreuses, et seule la mise en évidence des fibres élastiques, montre que ces éléments agglomérés ne sont pas des cellules inflammatoires.

Quelle est l'importance relative des alvéocytes ou des cellules interstitielles ? Des cellules fixes ou des cellules mobiles, immigrées ou locales ? Nous y reviendrons par la suite. Rappelons seulement que Briscoe a montré que les cellules alvéolaires sont parfois plus actives que les cellules interstitielles et les leucocytes, par leurs réactions vis-à-vis des antigènes figurés, comme les hématies hétérogènes.

Il faut tenir compte aussi des lésions spontanées que peut présenter le poumon dans tous ces cas. Nous avons éliminé d'ailleurs un certain nombre d'animaux à lésions nettement spontanées. Le microbisme accidentel est toujours très important et l'interprétation des lésions expérimentales en souffre.

En résumé, même chez le rat, espèce peu sensible au goudron, lorsque ce dernier est associé à une irritation multiple, à laquelle participent des microbes, il est possible d'observer une prolifération relativement atypique du parenchyme pulmonaire. Il est vrai que le goudron seul peut produire une forte prolifération interstitielle et alvéolaire ; mais, dans nos cas, l'association B. C. G. + goudron était beaucoup plus active.

La pneumopathie goudronneuse est sensiblement la même avec la voie cutanée ou la voie péritonéale; cela paraît indiquer que le poumon attire en quelque sorte le goudron, lorsque ce

dernier est appliqué par voie péritonéale; c'est très probablement un moyen d'élimination. Lorsque le goudron est appliqué en badigeonnage, l'inhalation amène aux alvéoles du goudron. Dans les deux cas, il y a alvéolite desquamative avec épaississement des septa et néoformation de cellules fixes.

V. — Le REIN montre étonnamment peu de lésions, et lorsqu'il en contient, ce sont des lésions d'intensité moyenne et, autant que nous avons pu le constater, dépourvues de toute particularité

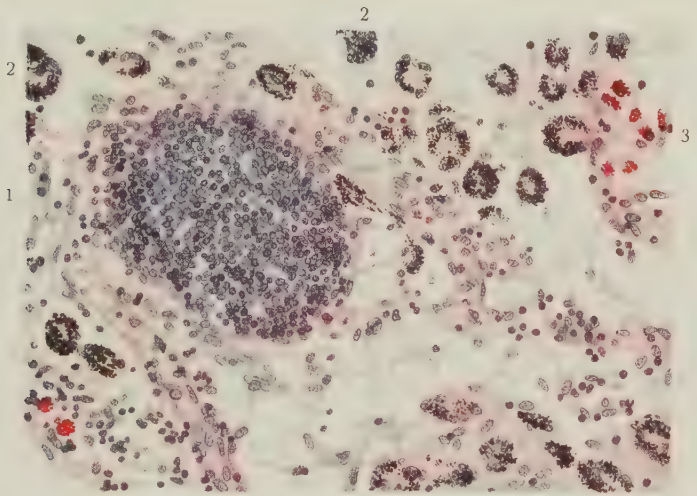

Fig. 53

FIG. 53. — R. 12; huile et goudron, 60 jours; carmin, 1 jour, voie péritonéale; épiploon: *1*, nodule lymphatique entouré par une anse vasculaire; *2*, syncytia chargés de goudron; *3*, cellules fixes ou mobiles chargées de carmin.

digne à souligner. De plus, les différents irritants ne paraissent pas capables de constituer des tableaux distincts.

L'hyperhémie glomérulaire ou interstitielle est assez faible avec l'huile simple, plus forte avec l'huile mélangée de goudron ou avec les bactéries seules. Le maximum en est réalisé par le staphylocoque associé au goudron par voie péritonéale, allant jusqu'à des suffusions sanguines chez les lapins, et par le charbon associé chez le rat.

Les noyaux glomérulaires peuvent être atteints de pycnose,

chez les lapins traités avec du coli et du goudron ; les lapins réagissent d'ailleurs beaucoup plus intensément que les rats ; il y a un certain nombre d'animaux qui ont présenté une glomérulo-néphrite très caractérisé après le staphylocoque.

Les altérations épithéliales sont peu importantes et apparaissent surtout après les irritants associés, tout en étant présentes après les microbes seuls. Les plus fortes apparaissent après le B. C. G. associé au goudron ; beaucoup de cellules

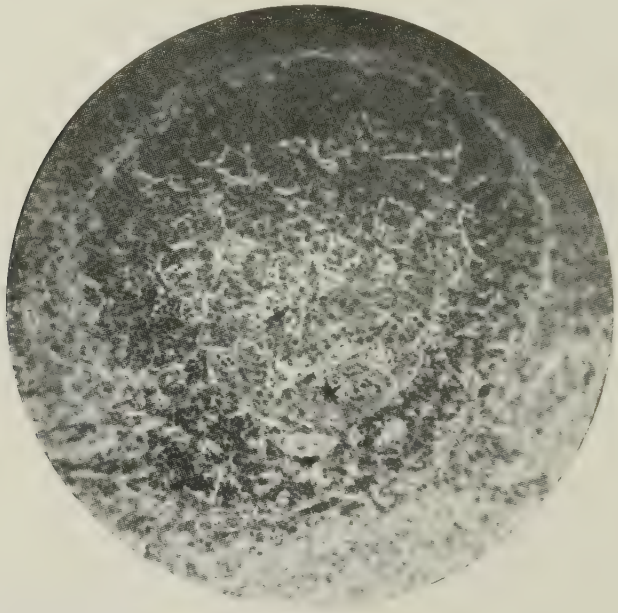

Fig. 54. — R. 13 ; id., carmin, 2 jours : gros centre clair splénique avec intense macrophagie *(X)*.

épithéliales sont atteintes de nécrose acidophile avec desquamation. La voie péritonéale est moins active à ce sujet que la voie cutanée, où les microbes ne sont pas mélangés directement avec le goudron et l'huile.

Un des animaux traités par le carmin et le goudron a présenté des lésions rénales considérables. Mais probablement que le carmin n'y était pas pour beaucoup, car il y avait en même temps une broncho-pneumonie surajoutée à une pneumopathie goudronneuse.

Enfin, les lésions mixtes sont les plus fréquentes et le staphylocoque produit, par exemple, dès le 3e jour, une glomérulite et une néphrose bien caractérisée. C'est encore plus avec le charbon associé au goudron par voie cutanée.

En résumé, le rein ne présente, dans nos séries, que des lésions vasculaires, glomérulaires ou épithéliales moyennes et dépourvues de spécificité.

VI. — L'épiderme et le derme n'ont pas réagi de manière assez variée aux différents irritants employés pour en déduire les

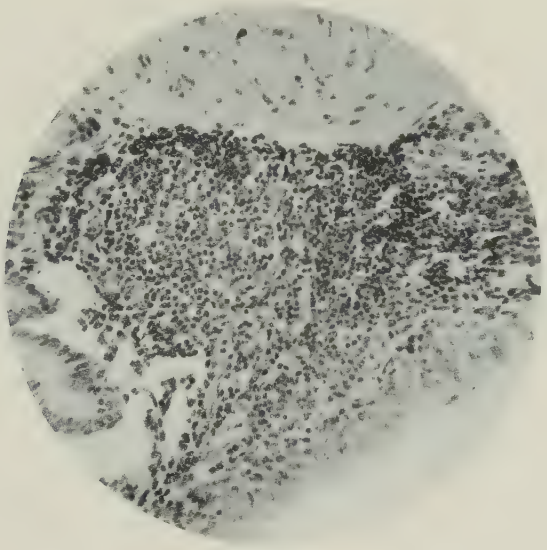

Fig. 55. — L. 104 ; id., carmin, 4 jours : follicule lymphatique péri-bronchique clarifié dans presque toute son étendue.

mécanismes distincts. Cela est apparemment dû à la durée relativement réduite des badigeonnages surtout chez les animaux résistants comme les rats. D'autre part, les injections microbiennes n'ont produit que des abcès plus ou moins volumineux, mais leur application trop localisée, en comparaison avec celle réalisée au niveau de l'épiploon, ne fut à même de produire que lésions brutales et limitées.

Lorsque les animaux étaient badigeonnés, leur derme présentait souvent un certain degré de fibrose et des infiltrations

lympho-leucocytaires, et surtout histiocytaires. Avec le B. C. G., les plasmocytes deviennent particulièrement fréquents. Cela paraît favoriser encore davantage la localisation des lésions.

Enfin, jamais de lésions cancéreuses nettes chez le lapin et encore moins chez les rats ; tout au plus et seulement chez les lapins, y avait-il un certain polymorphisme épithélial avec formations papillomateuses peu avancées.

L'action de chaque goutte de goudron est limitée et va s'atténuant de proche en proche, comme s'il s'agissait d'une substance peu soluble agissant sur un certain constituant cellulaire. Tout autour, les cellules forment une ou plusieurs barrières ; celles qui subsistent prolifèrent d'autant plus activement qu'il s'agit d'éléments plus jeunes. Lorsqu'il y en a peu, leur prolifération peut être pratiquement nulle, seule la formation de fibres collagènes s'ensuivant activement. Les cellules fixes (fibrocytes, endothéliums) ou migratrices (leucocytes, histiocytes mobilisés) réagissent encore plus intensément après plusieurs injections. D'ailleurs, si l'on injecte chez le lapin du goudron sous la peau de l'oreille, on y trouve des amas de gouttelettes limitées par un mince liséré cellulaire ; seuls les fibrocytes y participent, à l'exclusion de toutes cellules migratrices. Pas de caryocinèse, ni de mastocytes (Ménétrier, Peyron & Surmont).

Donc, pas de réactions particulières pour les téguments.

VII. — Le cœur offre parfois une myocardite interstitielle : hyperhémie, hyperdiapédèse, mobilisation des histiocytes. Seuls, le coli et le charbon la produisent, et encore plus le charbon associé au goudron. Dans ce cas, le goudron agit évidemment comme irritant non spécifique et diffusible.

Dans tous ces cas, les lésions parenchymateuses étaient absentes.

CONCLUSIONS

Ce travail s'adresse aux lésions précoces et générales du goudron de houille comme irritant encore dénué d'effets cancérigènes spécifiques. A cette fin, les observations microscopiques qui précèdent sont faites sur plusieurs séries d'animaux traités par un seul irritant ou par plusieurs irritants associés. Les lésions ainsi produites ont montré des différences d'intensité et parfois de qualité. Il s'agit de différences relativement fines et

qui demandent constamment la comparaison avec des animaux de contrôle. D'ailleurs, la préférence fut donnée à ces fines lésions précoces pour mieux déceler leur caractère et leur intensité relatifs.

Le plus intéressant paraît être, à cet égard, le B. C. G. associé par voie péritonéale avec le goudron dilué à 1/10e avec de l'huile d'olives. Cette association produit des lésions prolifératives dans

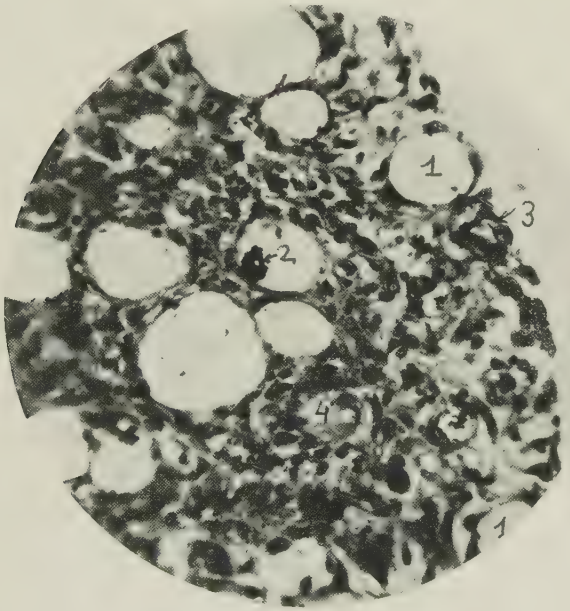

Fig. 56. — L. 7 ; goudron et poivre, par voie péritonéale : *1*, vésicule à lipocytes actifs ; *2*, dépôts de goudron ; *3*, nappes de cellules fixes de nouvelle formation ; *4*, cellule géante interstitielle à goudron.

le foie. La même association par voie cutanée produit dans le poumon des nodules sarcoïdes.

Les irritants employés peuvent être divisés en hydro-solubles et en lipo-solubles ; c'est seulement au niveau de l'épiploon que cette distinction se manifeste clairement, car les irritants liposolubles agissent surtout sur les lipocytes, favorisant la formation de syncytia. Par contre, les carmins et les bactéries n'agissent pas sur les lipocytes (exception faite pour le B. C. G.), lequel provoque également la formation de cellules géantes. Au degré d'intensité

près, le goudron et l'huile agissent selon le même type pathogénique.

Le fait que le goudron, seul ou bien associé aux microbes, peut produire des lésions généralisées, montre qu'il est capable d'agir sur l'organisme entier. De ce fait, il est loisible d'admettre que le cancer du goudron, malgré sa localisation souvent très stricte, n'en est pas moins associé avec une maladie de tout l'organisme dont la collaboration peut devenir très efficace si on considère l'importance du terrain dans l'apparition d'un cancer expérimental ou spontané. Evidemment, toutes les lésions mentionnées appartiennent à la période dite d'incubation par Bang, puisque les applications de goudron n'étaient prolongées qu'autant qu'il le fallait pour produire une irritation bien définie, mais pas aussi longtemps que l'aurait demandé la production d'un cancer cutané, pulmonaire, gastrique ou autre, comme on en a observé chez le lapin et même chez le rat.

Certains détails méritent d'être mentionnés spécialement : la genèse lipocytaire des cellules géantes après l'huile d'olives avec ou sans goudron, dans le péritoine ; la fréquence des plasmocytes après B. C. G.; la nature réticulaire syncytiale des centres clairs de date récente; la présence des graisses neutres colorables par le Soudan III et le rouge écarlate dans les macrophages des nodules hépatiques, alors que les cellules épithéliales voisines n'en contiennent pas. Nous reviendrons ultérieurement sur ces sujets.

Enfin, la pneumopathie par le goudron mérite une mention toute spéciale. C'est à la fois une lésion alvéolaire, du moins dans les stades un peu plus avancés. Tout le processus débute comme processus hématogène ou comme processus aérogène. Le premier cas est réalisé par la résorption vasculaire du facteur soluble du goudron au niveau du péritoine, des muscles, du derme, selon la voie d'application de cet irritant.

Il s'y ajoute de plus une résorption particulée : des mononucléaires d'origine diverse, des leucocytes à noyau polymorphe et même le torrent circulatoire charrient des particules plus ou moins fines de goudron, lesquelles s'arrêtent dans les cellules réticulaires de la rate, dans le foie (cellules de Kupffer ; plus rarement, cellules épithéliales) et surtout dans le poumon. Le goudron subit donc un transport, un dépôt, une élimination.

La voie aérogène représente les particules aspirées.

La constance des lésions pulmonaires et l'importance des dépôts qui s'y trouvent expliquent, croyons-nous, la fréquence et la relative facilité d'apparition du cancer pulmonaire après les badi-

geonnages au goudron, comme il résulte des expériences de Fibiger, Murphy et Sturn, Kimura, etc.

Nous nous proposons de poursuivre nos observations sur les stades plus avancés des irritations mixtes cancérigènes.

BIBLIOGRAPHIE

Babes (A.) : « Les lésions des ganglions lymphatiques, du poumon, de l'hypophyse, de la rate, du foie, consécutives à l'intoxication par le goudron en badigeonnages ou en injections sous-cutanées chez le lapin. » (*Bull. Cancer*, 1929, *18*, 111, 115, 276, 328, 723, 764 ; 1931, *20*, 420. *Virch Arch.*, 1929, *272*, 2.) — Bang (F.) : « Cancer aigu du goudron. » (*Bull. Cancer*, 1923, *22*, 184.) — Bierich : Ueb. d. exper. Teerkrebs. » (*Klin. Wochen.*, 1922, 2272.) — Bittmann : « Quelques remarques sur le cancer du goudron des lapins. » (*Časop. lek. česk.*, 1924, *13*, 177.) — Bloch & Dreifuss : « Ueb. d. exper. Erzeug. von Carcinomen u. Lymphdrüsen u. Lungenmetastasen d. Teerbestandteile. » (*Schw. Med. W.*, 1921, 1035.) — Bonne & Stoel : « Cancers du poumon et de l'intestin antér. chez les souris badigeonnées au goudron. » (*C. R. Biol.*, 1926, *94*, 649 ; *93*, 906.) — Borst : « Ueb. d. Entstehung d. bindegewebig. Stromas in Teerkarcinoiden. » (*Z. Krebsf.*, 1922, *21*, 344.) — Buschke & Langer : *Z. Krebsf.*, 1923, 21, 1.

Champy & Vasiliu (I.) : « Recherches sur le cancer expérimental du goudron. » (*Bull. Cancer*, 1923, *12*, 111.) — Craciun (E. C.) & Mac Cordock (H.-A.) : « Action du plasma des lapins traités par le goudron sur la prolifération des cultures de tissus. » (*C. R. Soc. Biol.*, 1931, *108*, 350.)

Darier & Roussy : *Arch. de Méd. expér.*, 1906, *18*, *in* Jolly. — Deelman : Ueb. d. Histogenese d. Teerkrebses. » (*Z. Krebsf.*, 1923, *19*, 125.) « Quelques remarques sur le cancer expér. au goudron. » (*Bull. Cancer*, 1923, *12*, 24, 715.) — Dentici : *Tumori*, 1923, *10*, 139. — Döderlein (B.) : « Teerkrebs d. weissen Maus. » (*Z. Krebsf.*, 1926, *23*, 241, 333.) — Dominici : « Etudes sur le tissu conj. » (*Arch. d'anat. mic.*, 1920, *17*, 1.)

Findlay : « The exper. production of cancer in rabbits by coal-tar. » (*J. Cancer res.*, 1924, 25, *9*, 85.) — Fibiger (J.) : « Recherches sur la production expérimentale du cancer chez le rat et la souris. » (*Bull. Cancer*, 1921, *10*, 233.) « New results of the exper. invest into tar cancer. » (*Acta path. Scand.*, 1924, *1*, 315.) — Foerster : *Cbl. path. Anat.*, 1924, *35*, 277. — Franco & Alfonso : « Sulla produzione del cancro col catrame. » (*Pathol.*, 1926, *18*, 411°, 8.)

Gougerot & Vaucher : *J. de Méd. Int.*, 1909, 30/IV.

Halberstädter : *Z. Krebsf.*, 1923, *19*, 381. — Herly : *J. Cancer res.*, 1926, *10*, 102.

Itchikawa & Baum : « Production expérimentale du cancer au goudron de houille chez le lapin français. » (*Bull. Cancer*, 1923, *12*, 681.) « The rapid product of cancer in rabbits by cool tar. » (*J. Cancer res.*, 1924-25, *9*, 85.)

Jolly (J.) : *Traité technique d'hématologie*. Chez Maloine, 1923. — Jorstad : *Journ. of exper. med.*, 1925, *42*, 221.

Kimura & Noryoshi : *Les néoplasmes*, 1923, 6°.

Lecloux (J.) : « Recherches sur l'influence des graisses sur le cancer au goudron de la souris. » — (*C. R. Biol.*, 1924, *91*, 1195; 1925, *93*, 832, 834.) — Leitch : « Effects of cessation of irritant an develop. of tumors. » (*Brit. Med. J.*, 1922, 9/XII.). — Lipschütz : *Wien. Kl. Wochen.*,

1922, 23°. *Z. Krebsf.*, 1923, *21*, 59. *Arch. f. Dermat. et Syph.*, 1924, *147*, 520.

Magheru (G. & Al.) : « Action du goudron sur certaines réactions d'immunité. » (*C. R. Biol.*, 1932, *112*, 613.) « Action du goudron sur les propriétés antigénétiques des tissus. » (*Ibid.*, p. 615.) — Magheru (G. & Al.) Mihailesco (G.) : « L'action du goudron sur la toxine diphtérique et le sérum antidiphtérique. » (*Ibid.*, p. 86). « L'action du goudron sur le vibrion cholérique. » (*Ibid.*, p. 88.). — Maisin (J.) : « Pouvoir cancérigène des sous-produits du goudron. » (*Bull. Cancer*, 1923, *12*, 488). — Maisin et Picard : *C. R. Biol.*, 1924, *91*, 28. — Ménétrier & Derville : « Cancer expérimental de l'estomac du rat, provoqué par le goudron. » (*Bull. Cancer*, 1924, *13*, 616). — Ménétrier, Peyron & Surmont : « Les étapes histologiques du cancer au goudron. » (*Bull. Cancer*, 1923, *12*, 10.) « Sur les réactions lympho-conjonctives dans l'épithélioma expérimental du goudron. » (*Ibid.*, 1923, *12*, 200.). — Ménétrier & Surmont : « Cancer du goudron chez le lapin. » (*Bull. Cancer*, 1922, *11*, 573.). — Mertens : *Z. Krebsf.*, 1924, *21*, 494; 1926, *23*, 351. — Möller (P.) : « Carcinome pulmonaire primitif chez les rats pie badigeonnés au goudron. » (*Acta path. Scand.*, 1924, *1*, 412.) — Murray (S.-A.) : « Results of animal experiments on cancer. » (*Med. Press.*, 1922, *113*, 286.) — Murphy & Sturm : « Primary lung tumors in mice following the cutan applic of coal tar. » (*J. exp. Med.*, 1925, *42*, 193.)

Narat : *J. Cancer res.*, 1925, *9*, 1°.

Petit (R.) : « Note sur le cancer au goudron. » (*C. R. Biol.* 1923, *12*, 629.)

Reiss, Rezek & Lauda : *Arch. de Biol.*, 1924, *34*, 345. — Roussy (G.) : « La production expérimentale du cancer. » (*Rev. génér. de Clin. et Thérap.*, 1923, *37*, 312, *Presse Méd.*, 1924, *32*, 209. — Roussy, Leroux & Peyre : « Le cancer du goudron chez la souris. » (*Presse Méd.*, 1922, *20*, 1061. *Bull. Cancer*, 1924, *13*, 580, 587.) — Russel : *J. Pat. et Biol.*, 1922, octobre. *J. Cancer res.*, 1923, *8*.)

Teutschländer : *Cbl. path. anat.*, 1919, *30*, 16. — Twort & Twort : « Some fractors influencing develop of exper oil and tar tumors in mice. » (*Lancet*, 1929, *1*, 1108.)

Vaubel : « Die Eweissüberempfindlichkeit d. Bindegewebes. » (*Ziegl. Beitr.*, 1932, *89*, 393.)

Watson : « Exper. tar cancer in the white rat. » (*Journ. path. and Bact.*, 1931, *34*, 310.) — Woglom (W.-H.) : « Experiment. tar cancer. » (*Arch. Path.*, 1926, *11*, 533, 709.)

Yamagiwa : *Virch. Arch.*, 1921, *233*, 325.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES TROUBLES MÉTABOLIQUES DANS LA PELLAGRE. EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE ET DU REIN

par

A. SLATINEANU et J. BALTEANU

et leurs collaborateurs :

M. SIBI, J. NITZULESCU, M. FRANCHE, L. CANTACUZINO, Z. PARASCHIVESCU, E. VEIT, D. LUPU

(Travail élaboré à l'Hôpital « Izolarea » et a l'Institut d'Hygiène de Jassy)

La pellagre représente, pour la Roumanie, un des problèmes les plus importants de l'hygiène sociale. D'après de récentes statistiques, établies dans la circonscription modèle de Tomesti (1), il ressort que la pellagre est la plus répandue des maladies sociales, au cours de ces dernières années [51].

L'étude de ces maladies a fait l'objet de travaux sans nombre et d'une série de monographies détaillées; nous n'insisterons pas ici sur ces diverses études, non plus que sur les différentes théories qui en ont résulté [43, 29, 32, 36, 43, 60].

Nous pouvons néanmoins noter que, si on élimine les théories pathogéniques infectieuses [26], la plupart des auteurs admettent des théories étiologiques diététiques.

En effet, le rôle du régime alimentaire dans l'apparition de la pellagre paraît aujourd'hui indiscutable [27]. Toutefois, les

(1) Tomești est un centre d'étude d'hygiène rurale; sa population est de 22.000 habitants et, d'après la statistique faite en 1931, il y a 807 cas de pellagre.

auteurs sont encore loin d'être d'accord sur la nature de la déficience diététique, ainsi que sur les processus intimes qui produisent la pellagre.

Pour certains, la pellagre serait causée par une simple carence, soit une carence de protéines complètes (carence amino-acide), comme l'a récemment soutenu Wilson [59]; soit une carence vitaminique (vitamine préventive de la pellagre, vitamine PP ou B^2), comme Goldberger s'est efforcé de le démontrer [27].

Les théories pathogéniques de carence ne peuvent cependant pas expliquer suffisamment le fait observé par ces auteurs dans les pays où sévit la pellagre, c'est-à-dire l'association de la maladie avec la consommation du maïs. La pellagre est apparue en Europe à l'époque où l'on y introduisit le maïs.

Les populations qui se nourrissent de diètes tout aussi pauvres en vitamine PP et en protéine, mais qui, au lieu de maïs, consomment d'autres céréales, ne font pas ou, tout au moins, ne font qu'exceptionnellement la pellagre [2].

De là, l'actuelle tendance bien marquée de revenir aux études anciennes qui attribuaient à la pellagre une origine toxique en relation avec la consommation du maïs, et en rapport avec les observations modernes sur l'avitaminose [14, 52].

Chick émet l'hypothèse que l'avitaminose B^2 jouerait un rôle prédisposant qui rendrait l'organisme plus sensible à l'action d'une toxine maïdique éventuelle, laquelle est neutralisée lorsqu'on procure la vitamine.

D'après d'autres auteurs, pour expliquer les troubles digestifs et l'autointoxication, il n'est pas absolument nécessaire d'admettre une toxine maïdique préformée. La consommation du maïs et sa mauvaise digestibilité seraient des causes suffisantes de perturbation, par les produits intermédiaires toxiques qui se formeraient et qui, entrant dans la circulation, pourraient être l'origine de différents troubles.

Il est intéressant de rappeler un travail récent, dans lequel Goiffon montre qu'une alimentation exclusivement hydrocarbonée, surtout si elle est crue, mène à certains états d'autointoxication [25].

Pour maints auteurs, la dénutrition, si souvent décrite comme étant caractéristique de la pellagre, serait en étroite relation avec la mauvaise digestion du maïs, et la perte d'azote consécutive. Celle-ci pourrait varier de 20 à 44,8 % de l'azote ingéré [3]. Ce qu'il faut remarquer, c'est que la perte d'azote dépendrait de la manière dont le maïs est préparé : la polenta causerait une

perte de 24 %, tandis que la pâte maïdique ne comporterait qu'une perte de 10 %. Si on mélange la polenta avec du fromage, la perte n'est plus que de 7,8 % ; avec de la viande, l'assimilation devient presque complète (MALFATTI).

Il se présente une question plus importante que cette perte d'azote non digéré et, conséquemment, non absorbé : c'est la perturbation du métabolisme des substances qui passent dans la circulation et qui forme des produits intermédiaires, tant azotés que ternaires, qui n'arrivent pas à être détruits complètement.

Le métabolisme des substances azotées peut être facilement étudié, étant donné que l'azote résultant de ce métabolisme s'élimine presque exclusivement par l'urine [1]. A l'état normal, il doit exister, entre les différents composants d'azote dans l'urine, certains rapports. D'après les modifications de ces rapports, on peut se rendre compte dans quel sens s'effectue le métabolisme des substances azotées. C'est ainsi que TERROINE [53] a pu mettre en évidence la perte d'azote qui est la conséquence d'une alimentation exclusivement hydrocarbonée, additionnée d'acides.

Par le fait que, dans la littérature [3, 39, 47], on cite souvent l'existence d'une ammoniurie très prononcée dans la pellagre, nous nous sommes proposé d'étudier le mécanisme de la perturbation qui provoquerait cette ammoniurie.

Dans ce but, nous avons recherché : 1° si la perturbation du métabolisme azoté est due à une insuffisance hépatique, l'ammoniaque, par cette raison, demeurant non transformée en urée; 2° ou bien si elle est due à une lutte de l'organisme contre une acidose dans laquelle le rein forme l'ammoniaque nécessaire à la neutralisation des acides qui doivent être éliminés [19, 24, 48].

De cette façon, nous avons été amenés à étudier simultanément la fonction hépatique, la fonction rénale et la fonction acidobasique qui, en grande partie, en dépend.

D'ailleurs, on avait déjà signalé dans la littérature l'existence de signes d'insuffisance hépatique et rénale, ainsi qu'un déséquilibre acidobasique dans la pellagre en général.

Il est indiscutable — comme l'a déjà dit BABES depuis longtemps — qu'il serait intéressant d'explorer en détail le plus de fonctions possible, afin de voir si l'on n'arriverait pas à spécifier l'existence d'un ensemble de perturbations, ensemble qui constituerait, jusqu'à un certain point, ce que certains auteurs appellent le « facteur prédisposant individuel » de la maladie, pour expliquer les cas isolés de pellagre dans un milieu où tout le monde est pourtant soumis au même régime maïdique. En

effet, dans ce cas, ce n'est pas le régime maïdique qui serait directement la cause de la maladie, soit par le manque de digestibilité de ce régime — et par les pertes qui en résultent, — soit par d'autres raisons, mais, indirectement, par le fait que la partie digérée ne suit pas le cycle métabolique normal chez les individus présentant des troubles fonctionnels digestifs ou hépatiques.

L'un de ces facteurs, d'après quelques auteurs, serait le manque de sécrétion gastrique, si fréquent chez les pellagreux et qui, incontestablement, favorise une autointoxication, d'une part manquant comme microbicide, d'autre part aidant à la formation de certains produits intermédiaires (soit polypeptidiques, soit hydrocarbonés). Ces produits pourraient passer dans la circulation à travers les parois gastro-intestinales qui sont lésées chez les pellagreux. C'est de cette façon, d'ailleurs, que Babes explique l'existence de la réaction zéinolytique du professeur Nitsescu [44].

Il est, à ce point de vue, intéressant de citer l'hypothèse qui groupe toutes les maladies accompagnées d'achlorhydrie, anémie pernicieuse, pellagre, sprue, sclérose multiple, les considérant comme faisant partie d'une unité caractérisée par l'anachlorhydrie et qui, selon la position géographique, le stade dans lequel la maladie est observée, les conditions de nutrition, se présentent sous une forme ou sous une autre [37, 38].

Il y a une série d'autres auteurs qui décrivent des cas de pellagre présentant des perturbations du trajet gastro-intestinal, perturbations dues à des origines diverses : ulcère, cancer pylorique, syphilis gastrique, carcinome du côlon descendant, et même vers intestinaux. Dans tous ces cas, les manifestations pellagreuses disparaissent après intervention chirurgicale, ou après élimination du facteur perturbant [16, 22, 54].

L'insuffisance hépatique pourrait être, elle aussi, une cause favorisant la pellagre.

Les antécédents de la maladie (origines les plus diverses) sont donc susceptibles d'avoir une influence indirecte très importante, notamment chez les paysans, pauvres et mal soignés, chez lesquels, fréquemment encore, l'acoolisme peut aggraver le mal.

Tout cela doit être pris en considération dans un pays comme le nôtre où la population pauvre est, en outre, à la merci du fléau de la malaria qui, on ne le sait que trop bien, laisse des signes profonds d'insuffisance hépatique, lorsqu'elle est mal soignée, et une anacidité — ou une sous-acidité — gastrique assez persistante dans 60 % des cas.

Il va sans dire qu'il y aurait à soulever, à ce sujet, toute une série de discussions; mais nous ne notons cela qu'en passant, par rapport à l'étude que nous avons entreprise sur l'exploration fonctionnelle du foie et du rein.

Pour ce qui est de l'insuffisance hépatique, elle est reconnue depuis longtemps. Devoto [20], Lucatello et Malfatti [33], Nistico [42], ont, tour à tour, signalé des troubles dans le métabolisme hydrocarboné; Babes [3, 4] a attiré l'attention sur la glycosurie alimentaire, l'acétonurie, l'indicanurie, l'élimination polycyclique du bleu de méthylène. Il considérait comme très fréquente l'insuffisance hépatique. Récemment, Kaufman-Cozla et Parhon-Stefanescu [30] ont trouvé une augmentation de la carbonurie, qui cède après traitement à l'insuline.

D'autre part, l'hypocholestérinémie elle-même, signalée par Baliff et Ornstein [7], et par Tscherkes [56], pourrait être mise en liaison avec une insuffisance hépatique [15].

De notre côté, nous nous sommes efforcés d'effectuer parallèlement plusieurs épreuves pour explorer la fonction hépatique, vu que, dans les petites insuffisances, les différentes fonctions du foie peuvent être dissociées ou, en tout cas, ne peuvent pas être mises en évidence dans la même mesure.

En dehors des signes d'insuffisance hépatique évidente et facile à constater, comme la bilirubinémie, l'urobilinurie, la porfirinurie, l'indicanurie, parfois l'acétonurie et souvent la glycosurie, nous avons, dans certains cas, poursuivi l'hyperglycémie alimentaire, la cholestérine; ensuite, la fonction de l'uréogénèse, la fonction fixatrice et antitoxique du foie et la fonction chromagogue.

En ce qui regarde la fonction chromagogue, nous avons eu recours à la méthode du rose bengale de Fiessinger [23] en injectant 1 milligramme par kilogramme de poids du malade, et en recherchant, au bout de 45 minutes, la quantité de colorant qui subsiste. Les résultats n'ont pas été positifs dans tous les cas qui, par d'autres preuves, auraient pu être classés comme cas d'insuffisance hépatique. Cette dissociation a d'ailleurs été déjà remarquée (Chiray [15], Halitza [28]). Dans certains des cas négatifs où la réaction aurait dû être positive d'après d'autres épreuves, nous avons eu l'occasion de constater que le colorant avait passé dans l'urine. Il serait possible qu'il y ait, dans certains cas, une modification rénale qui permette l'élimination plus rapide de cette substance. Cela correspondrait aux observations déjà anciennes d'Ormea [21] qui avait observé une exagération dans la rapidité de l'élimination du bleu de méthylène.

Pour la détermination de l'hyperglycémie alimentaire, nous avons utilisé la méthode préconisée par LABBÉ [31], c'est-à-dire que nous avons fait la courbe de l'hyperglycémie alimentaire après 50 grammes de glucose; nous n'avons pas relevé une trop grande hyperglycémie alimentaire, mais une prolongation de la durée de l'hyperglycémie, ce qui, souvent, compte plus qu'une hyperglycémie accentuée, mais de courte durée.

En ce qui concerne la fonction de l'uréogénèse, nous avons calculé le coefficient azote-formol / azote-hypobromite. L'augmentation de ce rapport pouvant aussi provenir d'une acidose compensée par l'ammoniaque d'origine rénale, FIESSINGER et GUILLAUMAIN proposent une correction — qui a été critiquée dans certains cas (grandes dilutions d'urine, insuffisance rénale, etc.) [24, 49], mais qui est très juste lorsqu'il s'agit d'une acidose inorganique (sauf l'acide phosphorique).

Normalement, s'il n'y a pas un apport exogène d'acides, il ne reste que les acides d'origine endogène, lesquels doivent être transformés par le foie. Si le foie est insuffisant, ces acides doivent être éliminés tels quels par le rein; dans ce dernier cas, si la fonction ammoniogène est bonne, les acides sont neutralisés par l'ammoniaque rénal, ce qui fait élever le rapport N formol / N hypobromite.

Dans les cas étudiés par nous, soit que nous considérions l'ammoniaque augmenté comme étant d'origine directement hépatique, soit que cet ammoniaque représente un produit rénal destiné à neutraliser les acides que le foie n'a pas consumés, on peut le considérer, en général, comme une preuve d'insuffisance hépatique.

En même temps que le coefficient ammoniacal dans les urines de 24 heures (recueillies avec toutes les précautions voulues, en présence d'oxycyanure de Hg), nous avons calculé le coefficient ammoniacal après les épreuves de surmenage hépatique, avec 150 grammes de miel, ou après injection de 5 centimètres cubes d'hyposulfite à 10 %. Nous avons utilisé le procédé indiqué par FIESSINGER, OLIVIER et HERBAIN [23] en recueillant les urines avant, et 2, 4 et 6 heures après les épreuves de surmenage hépatique avec 150 grammes de miel, en prenant le chiffre 8 comme limite inférieure des valeurs du coefficient ammoniacal, chiffre qui indique sûrement une insuffisance hépatique.

Nous précisons que ces épreuves ont été faites sur des sujets à jeun — et non pas après ingestion de peptone, selon la recommandation de LABBÉ, ce qui, parfois, aurait mieux mis en évi-

dence les cofficients ammoniacaux élevés. — En effet, dans certains de nos cas, les coefficients ammoniacaux sont élevés dans l'intervalle de 24 heures, et ne le sont pas après les épreuves de surmenage. Polonovsky explique cela par le fait que l'ammoniogénèse est retardée dans certains cas et demande un certain laps de temps pour être déclenchée [49].

D'après les classifications que l'on a faites, on peut voir d'emblée que, sur 70 cas de pellagre, examinés en plein érythème pellagreux, 46 (65 %) avaient constamment une excrétion ammoniacale augmentée, si l'on en juge d'après le rapport N formol / N hypobromite, au-dessus de 8. (Si l'on additionne les coefficients dépassant la limite supérieure normale de 6,5, on arrive au total de 57, c'est-à-dire 81 %.)

Le plus souvent, l'augmentation n'a pas été trop grande; on n'a que rarement enregistré un chiffre supérieur à 12.

Dans le deuxième groupe que nous avons constitué, nous constatons qu'en général le coefficient est moins élevé que dans le premier groupe.

Nous ferons remarquer que, dans les 24 cas qui forment le dernier groupe, le coefficient ammoniacal ne s'élève pas au-dessus des limites normales ; parfois, il est même au-dessous.

Etant donné que, dans ce dernier groupe, malgré les coefficients abaissés, nous avons généralement relevé d'autres signes très nets d'insuffisance hépatique, il devenait nécessaire d'expliquer la cause de cette divergence.

Selon Goiffon [24], le coefficient N formol / N urée est petit dans les cas d'une insuffisance hépatique accompagnée d'une alcalose, mise en évidence par la détermination du rapport acidité totale / urée.

Goiffon préconise en général l'étude de ce rapport, afin d'aider au diagnostic des affections hépatiques ; c'est pourquoi nous l'avons calculé dans tous les cas.

D'autre part, l'azote ammoniacal peut être diminué dans l'urine à la suite d'une insuffisance rénale et, en particulier, dans l'acidose néphrétique, lorsque la fonction ammoniogénique étant perturbée, on constate une diminution du rapport acide formol / acide libre, rapport que nous avons calculé dans tous les cas, en même temps que les autres résultats, dans le but de rassembler le plus de données possible, destinées à faciliter l'interprétation.

Dans le premier groupe, — 46 cas, — on constate, dans 25 cas, en même temps que l'augmentation du coefficient ammoniacal,

l'augmentation du rapport AF/A libre. En général, on peut, dans ce groupe, constater une augmentation du coefficient AT/urée. Comme l'ammoniaque est, lui aussi, éliminé en excès, l'urine n'arrive que très rarement à être acide ; habituellement, elle est très bien tamponnée et même, dans certains cas, elle tend nettement vers l'alcalinité, malgré l'abondante élimination d'acides [obs. 8, 9, 18].

Il ne faut toutefois pas perdre de vue que l'augmentation du coefficient ammoniacal ne correspond pas toujours à une augmentation de l'élimination totale d'acides, évaluée d'après le rapport AT/urée. Dans certains cas, l'élimination de ces acides est même diminuée et tombe parfois au-dessous des limites normales ; cela est dû à la diminution de l'acidité libre [obs. 19, 40, 42].

Puisque la fraction des acides libres est principalement composée de phosphates, il nous est possible de constater une rétention de phosphates ou, tout au moins, une élimination réduite, coïncidant avec une augmentation des acides organiques. Cela correspondrait à l'observation de Camuri [11, 10], à savoir que le taux des phosphates est diminué dans l'urine chez les pellagreux.

L'étude directe de l'élimination des phosphates par les rapports AP/AT, et AP/urée, ainsi que le dosage du phosphate minéral dans le sang, — pour les cas où il a été fait, — montrent de même cet abaissement des éliminations phosphatiques [obs. 11, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 23, 24].

Cela peut expliquer, en partie, la réaction alcaline de certaines urines, réaction concomitante d'un état d'acidose sanguine [18].

Dans le deuxième groupe, le rapport NH^3/acide demeure dans les limites presque normales ; il descend même quelquefois au-dessous de la normale, tandis que l'élimination des phosphates est, cette fois-ci, le plus souvent élevée [obs. 34, 30, 37, 45 et 28].

Dans le dernier groupe des 24 cas, où le coefficient ammoniacal est plutôt abaissé, le rapport ammoniaque/acide a presque toujours été au-dessous de la normale. D'autre part, alors que, dans le premier groupe, nous avons trouvé une diminution du rapport entre l'acidité phosphorique et l'acidité de titrage dans 76 % des déterminations effectuées, dans ce dernier groupe nous constatons, au contraire, une tendance à l'augmentation des éliminations phosphatiques [obs. 47, 48, 53, 57, 58, 60, 67], sauf dans quelques cas présentant indubitablement une rétention de

phosphore dans le sang, une insuffisance rénale ou bien encore une acidose sanguine [obs. 47, 55].

En général, même dans ce dernier groupe, où l'on ne trouve pas de coefficients ammoniacaux augmentés, on relève des signes très nets d'insuffisance hépatique.

Dans l'ensemble, sur 62 patients examinés, le plus minutieusement possible, nous avons pu trouver des signes d'insuffisance hépatique dans 55 cas.

Dans 32 cas, ces signes d'insuffisance ne sont mis en évidence que par l'accroissement des coefficients ammoniacaux (au-dessus de 8); dans 10 cas, par l'épreuve du rose bengale parallèlement effectuée; dans 8 cas, par la présence de pigments biliaires ; enfin, dans 5 cas, par la glycosurie alimentaire.

Nous pouvons donc conclure que, chez nos malades, l'insuffisance hépatique, mise en évidence par une au moins des preuves auxquelles les patients ont été soumis, s'est présentée dans 88 % des cas. On peut, quelquefois, observer la dissociation des différentes fonctions. Chaque épreuve, étudiée, a pu être positive ou négative dans un certain nombre de cas, indépendamment des autres épreuves.

Il est possible que l'insuffisance rénale ait influencé nos résultats en empêchant, par exemple, une production ammoniacale rénale, ou en diminuant l'intensité. Cependant, nous ne croyons pas que, dans l'ensemble, cela puisse modifier les résultats que nous venons d'indiquer.

Parallèlement à la fonction hépatique, afin de pouvoir bien expliquer tous les résultats, nous avons dressé une série de déterminations se rapportant à l'exploration fonctionnelle du rein.

L'état fonctionnel des reins avait déjà été étudié par un certain nombre d'auteurs. Vassale [57] a remarqué la fréquence des néphrites parenchymateuses, associées à l'hypertrophie du ventricule gauche; de la Rosa [17] estime que 50 % des pellagreux du Tyrol sont brightiques; A. Babes a étudié plus minutieusement la fonction rénale par les preuves de glycosurie fluorhydzinique, de polyurie expérimentale et d'élimination de bleu de méthylène. Il en conclut que, chez les pellagreux, il existe de légers troubles fonctionnels; il a aussi parfois rencontré de véritables lésions néphrétiques. D'après cet auteur, l'azotémie, déterminée chez 20 patients, a varié entre 0,30 et 0,60. Par contre, Harris [29] ne trouve pas qu'en Amérique les lésions rénales soient fréquentes; bien plus, il serait enclin à voir un certain antagonisme entre ces deux affections.

De notre côté, afin de pouvoir étudier le fonctionnement rénal, nous nous sommes efforcés de déterminer, chaque fois que nous l'avons pu, d'une part, l'azotémie et la capacité d'élimination de l'urée, par la constante d'Ambard; d'autre part, l'élimination de la phénolsulfonephtaléine, ainsi que la capacité de concentration rénale pour le ClNa, selon la méthode préconisée par Wesselow [58, 46]. Des recherches de ce dernier auteur, il résulte que le rein normal, après une ingestion de 4 grammes de sel, élimine les chlorures en une concentration qui dépasse 8 grammes ‰, et qu'une élimination au-dessous de 8 ‰ signifie une insuffisance d'élimination.

Etant donné que le problème de la rétention tissulaire extra-rénale ou rénale des chlorures n'est pas encore bien élucidé, nous n'avons pas à faire de distinction à ce point de vue, et nous avons considéré tous les cas présentant des concentrations de chlorures inférieures à 8 ‰, comme insuffisances rénales d'élimination. La même observation peut d'ailleurs englober aussi les autres preuves. En effet, les dissociations que l'on observe entre les résultats des diverses preuves pourraient encore être dues à l'intervention de causes extra-rénales (perturbations circulatoires, insuffisance hépatique, rétention tissulaire...). Ces épreuves sont pourtant celles qui reflètent d'habitude assez bien l'état rénal.

Sur 56 malades, que nous avons observés plus spécialement au point de vue rénal, en les soumettant au moins deux fois à toutes les épreuves, 19 seulement ont accusé les trois preuves normales : la constante d'Ambard, l'épreuve de la P. S. P. et la concentration des chlorures.

Les 36 autres cas ont tous présenté une ou deux preuves d'insuffisance : dans 13 cas, la constante d'Ambard a dépassé 0,095; dans 4 cas, l'élimination de la P. S. P. n'a pas atteint 55; dans 5 cas, la concentration du ClNa est restée au-dessous de 8 ‰.

Dans 6 cas, l'insuffisance rénale apparaissait, tant par une mauvaise constante que par l'élimination insuffisante de la P. S. P. Dans 2 cas, par une mauvaise constante et par la concentration insuffisante du ClNa ; dans 2 cas, par l'insuffisance de l'élimination de la P. S. P. aussi bien que du ClNa ; enfin, dans 4 cas, les trois preuves se sont montrées insuffisantes.

En résumé, nous avons trouvé une constante défectueuse dans 25 cas (45 %); une élimination insuffisante de la P. S. P. dans 17 cas (30 %); une mauvaise concentration du ClNa dans 13 cas (21 %). Il s'ensuit que 19 cas seulement (34 %) se sont présentés normalement.

Dans 3 cas, l'insuffisance fonctionnelle rénale a été si légère que, lors du second examen, toutes les preuves ont été normales.

Dans 11 cas, la constante d'Ambard s'est trouvée très abaissée (au-dessous de 0,05), ce qui pourrait indiquer une hyperfonction d'élimination rénale et confirmerait les observations qu'Ormea avait déjà mentionnées [21].

Il ne faut pas perdre de vue que, dans plusieurs de nos cas, qui accusaient une constante abaissée, nous avons observé une nycturie prononcée. On n'ignore pas qu'en pareils cas, on ne doit pas exclusivement se baser sur la valeur du calcul de la constante [40].

Il n'est pas inutile d'ajouter que nous avons assez fréquemment trouvé des traces d'albumine ; Babes avait déjà signalé de fréquentes albuminuries légères; Lussana et Frua [36] n'ont noté aucune albuminurie chez les 100 patients examinés par eux. D'ailleurs, l'albuminurie peut souvent évoluer indépendamment de l'état fonctionnel rénal. On ne doit donc pas considérer l'albuminurie comme un indice certain de trouble fonctionnel rénal.

Le pourcentage assez élevé (66 %) des cas, présentant un ou plusieurs signes d'insuffisance rénale, explique en partie, comme nous l'avons dit, certaines dissociations dans les épreuves de l'insuffisance hépatique.

Elle peut, d'autre part, expliquer partiellement l'existence assez fréquente de l'acidose que l'on observe chez les pellagreux.

La tendance à l'acidose avait déjà été signalée depuis longtemps [12, 35]. Lucatello [34], Harris [29], Babes [4], avaient fait ressortir la tendance à l'acétonurie. Baliff et Ghers-covici [5, 6] ont signalé la tendance à la diminution de la réserve alcaline et du *p*H, tant sanguin qu'urinaire. Turner et Blanchard [55], récemment, ont trouvé la R. A. dans 84 % des cas, à la limite inférieure, et, dans 17 % des cas, ils ont trouvé la réserve alcaline très diminuée.

D'après nos résultats, l'augmentation si fréquente des coefficients ammoniacaux indique en outre, suivant de nombreux auteurs, une tendance à l'acidose. Lanzenberg, Magnus Lewy et Norden appellent d'ailleurs ces rapports ammoniacaux : coefficients d'acidose.

Selon ce critérium, 46 des cas (66 %) présentent déjà un signe d'acidose qui, dans 19 cas (27 %), est d'ailleurs manifeste, si l'on en juge d'après la réserve alcaline et le *p*H.

Parmi les cas où les coefficients ammoniacaux ne sont pas

élevés, nous remarquons aussi un grand pourcentage (12 cas, soit 50 %) présentant des signes manifestes d'acidose.

Comme nous l'avons indiqué, il y a, dans ces derniers cas, une augmentation d'élimination phosphatique qui remplace l'élimination ammoniacale. Suivant certains auteurs [13, 18, 24], dans les cas où l'ammoniogénèse ne peut pas intervenir, à cause d'une perturbation rénale quelconque, l'organisme dispose de moyens d'élimination des valences acides, sous forme d'ions phosphoriques monosodiques, étant donné que la constante de dissociation de cet acide est beaucoup plus petite que la constante de dissociation des acides organiques. Le *p*H urinaire étant ainsi tamponné, la diurèse demeure possible, tant que les phosphates peuvent être éliminés.

Malgré la tendance de l'organisme à lutter contre l'acidose, soit qu'il élimine directement les acides en utilisant l'ammoniaque, pour les neutraliser; soit qu'il les élimine indirectement, sous forme d'ions phosphoriques, le résultat est souvent négatif.

En effet, d'après nos résultats, 44 % des cas ne réussissent pas à compenser l'acidose traduite par un abaissement de la réserve alcaline, souvent au-dessous de 50.

Il est intéressant de noter que, sur 31 malades accusant une acidose sanguine, 22 présentaient un ou plusieurs signes d'insuffisance rénale, ce qui pourrait en partie s'expliquer par la rétention acide et par l'insuffisance ammoniogénique. Les pertes de bases par voie intestinale, pertes dues aux troubles gastro-intestinaux, pourraient également contribuer à la production de l'acidose [41].

D'autre part, d'après les travaux de Nitsescu, Popovici et Opreanu, il ressort que le maïs provoque une grande perte de bases et de phosphore.

A propos de cette perte incontestable de bases chez les pellagreux, nous mentionnons une note de Ballif et Gherscovici ; ces auteurs ont pu mettre en évidence, dans les cas graves de pellagre, une grande diminution de la réserve de Na dans les muscles [8].

On sait d'ailleurs que le maïs est un aliment acidosant et décalcifiant. Nous pouvons ajouter que, du point de vue minéral, le maïs est riche en Mg, mais pauvre en Ca et K [50]; or, vu la quantité excessive de maïs que le paysan roumain consomme, ce fait offre une importance particulière en ce qui concerne l'apport minéral.

Il est compréhensible que, dans la pellagre, aussi bien la perte

de bases que la carence due à une alimentation défectueuse — à laquelle s'ajoute une insuffisance hépatique — peuvent laisser en liberté une quantité de valences acides.

Tant que la fonction rénale est intacte, l'élimination des acides s'opérant en de bonnes conditions, l'organisme peut, le plus souvent, demeurer en équilibre acido-basique; mais lorsque la fonction rénale est atteinte, soit dans sa capacité d'ammoniogénèse, soit dans sa capacité d'élimination d'ions phosphoriques, c'est la réserve alcaline qui doit entrer en jeu et fournir, à ses dépens, les bases nécessaires à la défense de l'organisme contre l'acidose. C'est ainsi que s'explique le nombre assez grand de cas d'acidose dans la pellagre, notamment dans les cas graves.

RÉSUMÉ

En résumé, l'étude de 70 pellagreux, examinés pendant la phase érythémateuse, a mis en évidence, dans la majeure partie des cas, des troubles fonctionnels du foie, du rein et de l'équilibre acido-basique.

1° En ce qui concerne le foie, nous avons exploré la fonction ammoniogénétique, glycorégulatrice, pigmentaire, chromagogue, et nous avons trouvé que 88 % de nos malades présentaient des troubles plus ou moins caractérisés d'une au moins de ces fonctions.

2° De même, l'état fonctionnel du rein, — jugé d'après la constante d'Ambard, — l'élimination de la P. S. P. et le pouvoir de concentration pour le ClNa se sont montrés perturbés dans 66 % des cas examinés.

3° Comme conséquence de l'insuffisance hépatique, et souvent en relation avec l'insuffisance rénale, nous avons relevé un grand pourcentage de cas offrant une acidose qui se manifestait, soit par des coefficients ammoniacaux d'acidose élevés, soit par une diminution de la réserve alcaline et, parfois, du *p*H sanguin et urinaire.

L'insuffisance hépatique fonctionnelle et, dans certains cas, le trouble fonctionnel rénal, et l'acidose, pourraient expliquer certains troubles métaboliques de la pellagre et aussi, peut-être, quelques-uns des symptômes généraux de la maladie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Achard : *Troubles des échanges nutritifs.* Masson (1926).
2. Aykroyd : The vitamin B_2 content of cereals and the supposed connection between human pellagra and deficiency of this vitamin. » (*Biochem. J., 24,* 1479, 1930.)
3. Babes (V.) et Babes (A.) : « Travaux sur la pellagre. » (*Ann. Inst. Path. et Bacter.,* Bucarest, VIII, 1922-1923; *București Tip. Cultura,* 1923.)
4. Babes (A.) et Buia : « La pathogénie de la pellagre. » (*Tip. Cultura, București,* 1923.)
5. Ballif et Gherscovici : « La réserve alcaline et la calcémie dans la pellagre. » (*C. R. Soc. Biol., 98,* 393, 1927.)
6. Id. : « Le *p*H du plasma sanguin et du liquide céphalo-rachidien dans la pellagre. » (*Ibid., 99,* 1187, 1928.)
7. Ballif et Ornstein : « La cholestérinémie dans la pellagre. » (*C. R. Soc. Biol., 109;* 234, 1932.)
8. Ballif et Gherscovici : « Le potassium et le sodium dans les muscles et la substance cérébrale au cours des avitaminoses B et la pellagre. » (*C. R. Soc. Biol., 115,* 75, 1934.)
9. Brugnola : « L'alimentazione e il bilancio dei pellagrosi. » (*La Clin, Med. Ital.,* 208, 1903.)
10. Camurri : « Ricambio materiale del pellagroso Atti del 3 congr. » (*Ital. pell.,* 143, 1906.)
11. Id. : *Contributo allo studio del ricombio material nei pellagrosi Udine,* 1908.
12. Capelletti : « Il grado di alcalinita del sangue nella frenose pellagroso. » (*Boll. del manicomo provinciale di Ferrare, 17,* 160, 1899.)
13. Chatran : « Bilan acido-basique urinaire. » (*Arch. des Malad. digest. et de la Nutrition, 22,* 637, 1932.)
14. Chick : « Current theories of the etiology of pellagra. » (*The Lancet,* 341, 1933.)
15. Chiray : *Les fonctions hépato-biliaires.* Masson, 1930.
16. Ceelen : *Beitr. Path. Anat., 87,* 488, 1931.
17. Del Rosa (cité par Lombroso) : *Tratato della pellagra.* Torino, 1892.
18. Dautrebande : « L'acidose. » (*Rap. au Congr. Franç. de Méd. Nancy,* Masson, 1925.)
19. Delaunay : « Physiologie chimique du sang. La réserve alcaline. » (*Biol. Méd.,* n° 8, XX, 1930.)
20. Devoto : « Contributi alla patologia della pellagra. » (*Estratto della Clinica Medica,* 694, 1901.)
21. D'Ormea : « La eliminazione del bleu de metilene per via renale nei pellagrosi. » (*Riv. Pel. Ital.,* 5, 153, 1905.)
22. Eusterman : *Arch., Intern. Med., 47,* 633, 1931.
23. Fiessinger, Olivier et Herbain : *Les diagnostics biologiques.* Maloine, 1929.
24. Goiffon : *Etude clinique de l'équilibre acide-base par l'analyse d'urines.* Masson, 1932.
25. Id. : « Troubles digestifs dus à l'ingestion d'amidon cru et spécialement des bananes. » (*Presse Méd.,* I, 116, 1931.)
26. Goldberger : « The transmission of pellagra. Experimental attemps at transmission to human subjects. » (*U. S. Pub. H. Rep., 31,* 3159, 1916.)
27. Goldberger et Wheeler : « Experimental black-tongue of dogs and its relation to pellagra. » (*U. S. Pub. H. Rep., 43,* 172, 1928.)
28. Halita : « Exploration fonctionnelle du foie par le rose bengale (en roumain). » (*Cluj. Med., 14,* 329, 1933.)

29. Harris : *Pellagra.* Mc. Millan, 1919.
30. Kaufman Cosla, Parhon Stefanescu et Vasilco : *D. Arch. f. Klin. Med.*, 172, 1931.
31. Labbé (M.), Labbé (H.) et Nepveux : *Techniques de laboratoire appliquée aux malades de la digestion et de la nutrition.* Masson, 1932.
32. Lombroso : *Tratato della pellagra.* Torino, 1892.
33. Lucatello et Malfatti : « Contributo alla patologia della pellagra. » (*Estr. della Gaz degli Osped.*, Milano, 1901.)
34. Lucatello : « Acetonuria a ricombio degli idrati di carmonia nella pellagra. » (*Rif. Med.*, 465, 1902.)
35. Lui : « Sul comportasi del alcalinita del sangue in alcune forme psichopatice. » (*Riv. sperm. di Fren., 24,* 1, 1898.)
36. Lussana et Frua : *Su la pellagra.* Milano, 1856.
37. Mc. Lester James : « Syndrome clinique avec achlorhydrie. » (*J. Am. Med. Ass., 95,* 719, 1930.)
38. Mollow : « Relation de la pellagre avec l'anémie pernicieuse. » (*Arch. F. Schiffs u. Trop. Krank., 32,* 256, 1928.)
39. Moreschi : « Le anomalie del ricambio azotato nell'pellagroso. » (*Il Morgagni, 45,* 120, 1903.)
40. Mounier : *Parvianalyse clinique des urines.* Maloine, 1931.
41. Nicolaidi et Guillo : « Contribution to the study of alimentary balance in pellagra. » (*Transs. of the Nat. Ass. for the study of pellagra,* Columbia, 1912.)
42. Nistico : « Della glicosuria limentare e della eliminatione degli solforici e del urobiline nei pellagrosi. » (*Il Lavoro,* 193, 1911.)
43. Nitzescu et Niculescu : « La pathogénie et le traitement de la pellagre (en roumain). » (*Tip. Conv. Liter. Bucureşti,* 1921.)
44. Nitzescu : « Die Schutzfermente gegen das Maiseiweiss im Blute des pellagösen. » (*Deutsch. Med. Woch.*, 614, 1914.)
45. Nitzescu, Popoviciu et Opreanu : « Bilan du calcium et du phosphore chez les enfants au régime à base de maïs. » (*Rev. Stiinţelor Med.*, n° 11, 1933.)
46. Nitzulescu et Vacareanu : « Sur la valeur de la détermination du pouvoir de concentration maxima du rein pour les chlorures (en roumain). » (*Rev. Med. Chir.*, Iassy, *38,* 1927.)
47. Peroncito : « La pellagre. » (*Nouveau traité de médecine,* Roger Widal, Teissier, VII, Masson, 1924.)
48. Polonowski et Boulanger : « La valeur du coefficient ammoniacal en clinique. » (*Presse Méd.*, 23 mars 1929.)
49. Polonowski, Boulanger et Bizard : « Ammoniaque sanguin et ammoniaque urinaire. L'ammoni phanérèse rénale. » (*Bull. Soc. Chim. Biol., 15,* 863, 1933.)
50. Schrumpf-Pierron : « La teneur du maïs en minéraux. » (*C. Red. Soc. Biol., 109,* 699, 1932.)
51. Slatineanu et Alexa : « Plasa sanitară Tomâşti. 2 ani de activitate (1930-1931). » (*Publication n° 6 de l'Institut d'Hygiène de Iassy,* 1932.)
52. Stockman et Jonston : « Cereal food poisoning and its relation to the etiology of pellagra. » (*J. of Hyg., 33,* 204, 1933.)
53. Terroine : *Métabolisme de l'azote.* Masson.
54. Turner : « Pellagre associée à des perturbations du trajet gastro-intestinal. » (*Am. J. of Trop. med.*, 129, 1929.)

TABLEAU I. — **Coefficient ammoniacal augm**

	Noms	Alb. sér.	Rose beng.	Gluc.	Pigm. bil.	NF/NH			A/Ur			AT/Ur			NH_3/A	
						24 h.	Miél.	Hyp.	24 h.	Miél.	Hyp.	24 h.	Miél.	Hyp.	24 h.	Miél.
	Valeurs normales.....	75-85	—	—	—	4-6			1,6-2,2			3-4			1,5	
1	Ilievici.....					12	11 9,1 12 15	7 10,1 11	0,8	0,9 1 1 1,3	1,5 0,5 0,7	5,4	4.6 3 9 4 2 6 4	3,9 3.9 4 5	5,5	4 2.8 4 4
2	Savciuc	77,5	+	—	urob.	9,8	9,3 10,3 6,1 14,6	10,9 10,4 10,1 10,4	0,9	0,9 1,4 0 3 0,6	0,4 0.9 1,1 1,2	5,4	4 4 8 2.4 5 5	4,1 4,3 4.5 4.7	5,6	3,4 2,3 5.7 7.5
3	Cretu Mihai..		+	traces		15	8,4 7,5 7,1 7,4	6,3 5,8 5,4 5	2	1,5 1,3 0,7 0,9	1,2 1 1,2 1,2	7,1	4.1 3,8 2,8 3.4	3.3 2.6 2.9 2.9	2,5	1,7 1,9 2,9 2,8
4	Tuturman	84,9	—	—		8	5,7 9,4 8 9,7	6 6 3,8 3	0,8	0,7 0,9 0,6 2,7	1,5 1 0,8 1	3,4	2,4 4.2 3.6 6	3,5 3 1.8 3.5	3,2	2,5 3 4 1,2
5	Spiridon.....	65	—		traces	9,4	10 10,2 7,4 7,8	6,8 6,8 7,8 5,3	1,2	1,8 1,8 1,5 1,8	1,5 1,5 1,3 1,2	4,8	5,2 5 4 4 4	3.6 4 4 4.4	1,8	1,8 2 1,8 1,4
6	Caraman.....	88	—		traces	11,7	6,2 5,4 5,5 5,6	5,3 5,8 3,2 6,9	2	1,4 1,5 0,9 1,2	1,4 0,9 0,6 1,6	6,3	3.5 4,1 3,5 3,1	3,2 2.4 1.7 3.9	2,1	1,4 1,6 2,8 1,6
7	Filon	75	—			8,5	6,2 12,7 8,1 5	6,3 3,8 6 10,1	1,2	1 1,4 1,3 1,1	1,3 0,8 1 2,2	4,3	3.1 5.6 3.8 2,7	3,3 5.7	2.6	2,1 3 1,8 1,8
8	Fuior.....		-				16 13 15 19	13 13 18 19		2,5 2,7 2,3 2,7	2,6 2,4 2,3 2,9		7,2 6 9 7,5 8.3	7 7,5 8.4 8.6		2,1 3,5 4,3 2.3
9	Tertilici.....						13 10 12 11	11 9,8 8,7		1,2 1,4 1,4 2	1,1 1,5 1		5.4 5 5.4 5.8	4,4 4,8 3,7		3,3 2,5 2,9 1,8
10	Catrinescu...	66 72				10 20			1 0,5			5,7 7			4	
11	Lupu	89 82				11,3 9			2,3 1,5			6,1 4			2 1.7	
12	Pichiu.....	76 69				9,8			0,9 1,4			2.2 4,6			3.7 2,3	
13	Melinte.....	79 84				8,8 7,7			1,7 1,2			4,9 3,5			1.9 1.9	
14	Olaru V.....	78,5 78				10 9,1			1,2			4,6 4,4			2,5 2,2	
15	Olaru M.....	84,9 88				5,4 9,7			0,6 2,4			2.4 5,9			2.7 1.2	
16	Tololoi.....	74 79				8 6,2			1,3 1,1			4 3,2			1,7 1 9	
17	Burlacu.....	67,7				10,9	4,6 4,5	4,1 5,5	1,1	2,1 2	1,8 2.9	5,1	3.7 2,8	3,2 4,8	2,4	0, 1

ort NH_3 / A augmenté. Pas d'acidose sanguine.

Urinaire		AP	AP	P	Cl	Cl	pH	Rés.	Créatinine		Azo-	K	P. S. P.	Conc. des	Observations
Miél.	Hyp.	AT	Ur	sérique	globb	plasm.	sang.	alc.	pré-	tot.	témie	Ambard		chlorures	cliniques
5,8-6		35	1,5	mgr. 35-40	3-3,4	5,6-6	7,34	55-65	mgr. 14°/₀₀	mgr. 30°/₀₀	0,2-0,5	0,07	60	8 gr. °/₀₀	
6,1	6,2					6,1		60			0,3	0,065			65 ans.
6	6,3														Malade depuis 1 an.
6,1	6,1														Erythème.
5,9															
6.6	6.9				3,7	5,7		67			0,4	0,07	66	9,9	54 ans.
5,9	6,9														Malade depuis 3 ans.
6,9	6.9														Eryth. Diarrhée.
6.8	6 9														Œdème des jambes.
5,9	6,2							57			0,5	0,08		8,9	60 ans.
5.6	5.9														Malade depuis 2 ans.
6,1	5,7														Eryth. Diarrhée.
6 2	4.8														Bronchite gen.
6,9	5,1			35				59	12.5		0,2		71	12 8	Malade dep. 10 ans.
5,7	6 3														Erythème.
6,5	6.9														
5.5	7,3														
5,1	4,9			40		5,65		60	15		0,3	0,06	66,6	11,7	50 ans.
5,1	5,2														Malade depuis 1 an.
5	5.9														Eryth. Diarrhée.
5,3	5.8														
4,9	5,7			30				57,6	15		0,23	0,047	71	18,4	60 ans.
5	6.4														Malade depuis 3 ans.
5.5	6,9														Eryth. Diarrhée.
5.7	5,9														
5.5	6			35	3	5,5		59	30		0,24	0,02	52	17	74 ans.
6	6,8														Malade depuis 2 ans.
6,1	6,5														Erythème.
6.1	5.7														
5,9	5,9				3,1	5,7		59,5			0,35	0,14	38		50 ans.
5,9	6														Malade depuis 1 an.
6	5,9														Eryth. Diarrhée.
6	6														
6.1	5.8				3,9	6,2		67			0,25	0,07			58 ans.
6.2	6,1														Malade depuis 1 an.
6	6														Erythème.
5.9															
		24	1 3	60		6	7,38	57			0,46	0,18	60	2 3	Erythème.
		19	1,4	55		5.8	7,37	54			0,3	0,12	50	13.6	
		22	1,4		3,4	5,6	7,35	6.1				0,04	66	14,9	19 ans.
		27	1 4	62	3.5	5,8	7,41	57				0,08	78	13,1	Erythème.
		38	0,7		3,1	5,5	7,35	80			0,3	0,11	55	13	Erythème.
		19	0,9				7,35	80			0,5	0,11	50	11	Emphysème p.
															Br. chr. Diarrhée.
		24	1.2	34		6.2	7.39	56			0,37	0,06	66	17,5	34 ans. Erythème.
		33	0,9			5,9	7.39	55			0,52	0,058	69	6,5	
		19.6	0,9	71		6	7,35	55			0.37	0,11	71	14,4	17 ans. Erythème.
		22	0 9	50		5.7	7,32	59			0.31	0,11			
		26	0,6	35		5,8	7.38	57			0.45	0,09	68	12	32 ans. Erythème.
		27	1 3	36		6.1	7.35	57,9			0.47	0,11	60	14	
		24	0,8	30		5,6	7,30	63			0.35		48	16	21 ans. Erythème.
		30	0.9	30		5.8	7.33	56						9,3	Fièvre. Cachexie.
5,1	5.7			41	3,1	5,7		54,8			0,43	0,04	55,5	12,8	48 ans.
5,1	4,9														Malade depuis 1 an.
															Erythème.

TABLEAU II. — **Coefficient ammoniacal augme**

	Noms	Alb. sér.	Rose beng.	Gluc.	Pigm. bil.	NF/NH			A/Ur			AT/Ur			NH_3/A		
						24 h.	Miél.	Hyp.	24 h.	Miél	Hyp.	24 h.	Miél	Hyp.	24 h.	Hyp.	M
Valeurs normales.....		75-85	—	—	—	4-6			1,6-2,2			3-4			1,5		
18	Babel	77	+	+		13	14 13 11 12	5,6 8,8 8,5 13	1,7	2,8 2,3 1,4 1,6	0,4 1,1 1,1 1,9	5,6	7,7 4 3,8 5,6	2,3 4,1 4 6,2		1,7 2,8 2,8 2,7	
19	Ciulei Vasile.	77	+		+	9,9	6,8 5,2 7,3 9,5	5,1 4,4 5 4	1,2	0,9 1 0,5 0,8	0,7 0,8 1,1 1,2	0,6	3,1 2,7 2,8 3,9	2,4 2,2 2,7 2,7	2,7	2,6 2 5,2 3,6	
20	Bogos	73 76			+	13			0,6			3,9			4		
21	Vornicu.....	75	+	traces		10,4	6,8 12 10,4 8,7	5,3 3,8 6,6 9,5	1	0,7 1,7 1,2 1,3	1,4 0,8 1 1,3	4,5	3 5,9 4,5 4,1	3,1 2 3,2 4,5	3,5	2,9 2,6 2,5 2,3	
22	Stroescu.....	76	—			19	11,9 13,9 11,9 11,8		1,5	1,8 2,4 1,3 1,7		5,8	5,9 7,3 5,3 5,7		4.7	2,2 1,9 2,9 2,2	
23	Cretu.....	65 68				11 10			1,8 1,6			5,8 5			2,1 2		
24	Rosca	43,8				11 12			0,9			5 5,2			4,5		
25	Iordache.....	65 66,5				8 9,3			2,9 1,3			5,6 4,5			0,9 2,3		

port NH_3/A augmenté. Acidose sanguine.

H urinaire		AP	AP	P	Cl	Cl	*p*H	Rés.	Créatinine		Azo-	K	P. S. P.	Conc. des	Observations
Miél	Hyp.	AT	Ur	sérique	glob.	plasm.	sang.	alc.	pré-	tot.	témie	Am-bard.		chlorures	cliniques
5,8-6		35	1,5	mgr. 35-40	3-3,4	5,6-6	7,34	55-65	mgr. 14 °/₀₀	mgr. 30 °/₀₀	0,2-0,5	0,07	60	8 gr. °/₀₀	
5,8	7	24	1,25					48			0,3	0,089	62		17 ans.
5,6	6														Malade depuis 2 ans.
5,9	5,7														Erythème.
5,7	5,5														Troubles psychiq.
5.9	6,4			50	3,5	6,5		51,9			0,15		62	16,3	14 ans.
6,1	5,9														Malade depuis 2 ans.
6,1	5														Erythème.
6,1	5,7														Diarrhée.
		36	1,2	60		5,8	7,34	54			0,4	0,08*	60	9,6	Erythème.
				120		5,6	7,31	53			0,4		70	8,3	Emphysème.
															Bronchite chroniq.
															Diarrhée.
6,3	5.7														35 ans.
6,5	6.5							46			0 36	0,062	66	9,3	Erythème.
6,3	6														Anasarque.
6,7	5,5														
5,7				35	4,2	5,3		42,4			0,13	0,033	71,5	6,7	7 ans.
5,5				35											Malade depuis 3 ans.
5,7															Erythème. Fièvre.
5,6															Diar. Troubl. psych.
		9	0,7	55		5,3	7,4	54			0,38	0,03		15	26 ans.
		28	1	30		5,7	7.37	48			0,3	0,03	66	7,6	Erythème.
															Œdème des jambes.
															Enceinte.
		8	0,45	38	3,1	6,2	7,39	44,7			0,42		25	4,7	68 ans. Mal. dep. 1 an.
		16	0,82	41	3,2	6,4	7,38	68			0,57	0,11	27	3,5	Eryth. Diarrhée.
															Anasarque.
															Sous-fébrile.
		38	2,19	49		6,4	7,28	46			0,55	0,15	58	7,61	24 ans. Eryth. Cach.
		27	1,2	41	3,8	5,6	7,38	51,9			0,39	0,08*	66,6	9,3	Fièvre au moment de l'entrée.
															Diarrhée.

* Nycturie.

TABLEAU III. — **Coefficient ammoniacal augmen**

	Noms	Alb. sér.	Rose beng.	Gluc.	Pigm. bil.	NF/NH			A/Ur			AT/Ur			NH_3/A		
						24 h.	Miél.	Hyp.	24 h.	Miél	Hyp	24 h.	Miél.	Hyp	24 h.	Miél	
Valeurs normales.....		75-85					4-6			1,6-2,2			3-4			1,5	
26	CIULEI.....	77,5		-		9	5,4 7,8 6,7 8	4,9 5,4 6,6 4,6	2	1,3 1,4 1 1,6	1,3 1,4 1,5 1,9	5,1	3,1 3,9 3,3 4,5	2,1 3,1 3,7 3,1	1,4	1,3 1,8 2,1 1,4	
27	ISTRATI.....	86		+		9	5,4 6 10,8 7,9	3,6 3,6 3,6	2,3	2 2 1,8 2	1,6 1,6 2	5,1	3,8 4 5,4 4,6	2,8 2,8 3,2	1,2	0,9 0,99 1,97 1,3	
28	MUSCALU			+	urob.	8,9	5,3 7 4,7 6,4	4,5 3,7 3,9 6,7	2,8	1,7 2,4 1 1,5	1,4 1,1 1,2 1,5	5,4	3,5 4,8 2,6 3,7	3,1 3 2,5 3,8	0,9	0,99 0,9 1,5 1,4	
29	BUZA					8,2	5,5 4,1 4,9 4,4	5,5 4 6,7 7,1	1,7	1,5 2,1 1,2 1,1	1,8 1,4 2,2 2,3	4,5	3,1 3,8 2,8 3	3,7 2,6 4,4 4,5	1,5	1,1 0,5 1,2 1,2	
30	RUSU ILINCA ..			+		8	5 6,5 4,4 7,2	5,1 7,1 6 7	2,5	1,4 1,8 1,1 1,9	1,4 1,4 1,4 2,1	6,4	3,1 3,1 2,2 4,3	3,1 3,6 3,4 4,3	1,4	1,1 1,8 1,1 1,2	
31	BUTNARU						6,4 6,6 8,3 10,1	4,6 4,3 3,4 2,5		1,5 1,4 1,5 2,5	1 1,5 1,3 1,1		3,6 3,6 4,2 5,9	2,5 2,9 2,3 1,8		1,4 1,5 1,8 1,3	
32	RUSU ELENA ..			+		7,1	6,3 5,3 6,5 5,8	6 5 7,5 8,4	1,6	1,7 0,9 1,1 1,7	1,1 0,9 1,2 1,5	4	3,8 2,3 3,2 3,7	2,9 2,8 3,8 4,4	1,5	1,2 1,5 2,1 1,2	
33	DODON.....	77,5	+			7,5	3,8 3,7 4 8	3,8 4 2,5 3,2	1,8	0,7 1,2 2,3 1,5	1,2 1 0,8 1,2	4,2	1,9 1,2 2,2 4,2	2,7 2 2,1 2,3	1,3	1,6 1,4 2,3 1,7	
34	CATINCA LUCA.	79,3		-		4,9	4 3,4 6,7 8,2	3,2 3,3 4,8 7,6	1,5	1,1 1 1,9 4,6	1,1 1,2 2,1 2,1	3,1	2,4 2,8 2,6 8,1	2,2 2,3 2,9 4,6	1,1	1,1 1,7 1,1 0,7	
35	GAFITA.....	77,5	—	-		6	4,5 5 9	3 3,6 2 2,8	1,6	1,3 1,4	0,7 0,7 0,5 0,7	4,1	2,9 3,2 4,9	1,6 1,9 1,2 1,4	1,2	1,2 1,3 1,9	

pport NH_3/A normal ou réduit. Pas d'acidose sanguine.

*p*H urinaire			AP	AP	P	Cl	Cl	*p*H	Rés.	Créatinine		Azo-	K	P. S. P.	Conc. des	Observations
h.	Miel.	Hyp	AT	Ur	sérique	glob.	plasm.	sang.	al	pré-	tot.	témie	Am-bard		chlorures	cliniques
5,8-6			35	1,5	mgr. 35-40	3-3,4	5,6-6	7-34	55-65	mgr. 14°/₀₀	mgr. 30°/₀₀	0,2-0,5	0,07	60	8 gr. °/₀₀	
5	5,4 5,2 5,2 5,4	5,1 5,6 5,3 5,1					5,6		57,7	13	30	0,3	0,082			52 ans. Malade depuis 3 ans. Erythème. Diarrhée.
	4,9 4,8 4,8 4,9	4,9 5,3 4,8			45	2,9	6		59,5	15	23	0,27	0,058	71 5	13,2	55 ans. Malade depuis 2 ans. Erythème.
	5 4,8 4,9 4,9	5,3 5,5 5,4 5,1	34	1,86		3,5	5,8		59,5			0,43	0,056	50	7,2	Erythème.
,3	6,2 6 5,8 5,7	6 6 6 5		1,2		3,45	5,65		59,4					54	15,2	45 ans. Malade depuis 1 an. Erythème.
,5	6 6,1 6 5,8	5,7 6 5,7 5,6	32	1,98							32	0,4	0,11	60	18,4	40 ans. Malade depuis 4 ans. Erythème. Diarrhée.
	5,2 5,5 5,7 5,6	5,8 5,8 6 6,2										0,36	0,075	58	12,2	42 ans. Malade depuis 1 an. Erythème. Bronch. Diarrhée.
	6 6,2 6,3 6	6 5,9 5,8 5,7	33,6	1,34								0,4	0,071		14	14 ans. Malade depuis 2 ans. Erythème.
,3	5,1 5,1 5,5 5,3				31	3,2	6,1		58	13,8	24	0,5	0,053	50	14,5	81 ans. Malade depuis 1 an.
,7	6,2 6 5,9 5,7	6 6,1 5,6 5,4	46	1,40					65,3			0,4	0,066	71,5	12,2	40 ans. Malade depuis 1 an. Erythème.
,9	5,7 5,2 5,3 6,5	6,7 6,3 7,7 6,8			50	3,2	6,1			13,8	25,7	0,66	0,17	62	8,4	50 ans. Malade depuis 2 ans. Erythème. Diarrh Fièvre.

TABLEAU IV. — **Coefficient ammoniacal augmen**

	Noms	Alb. sér.	Rose beng.	Gluc.	Pigm. bil.	NF/NH			A/Ur			AT/Ur			NH_3/A		
						24 h.	Miél.	Hyp.	24 h.	Miél.	Hyp.	24 h.	Miél	Hyp.	24 h.	Miél.	H
Valeurs normales		75-85	—	—	—	4-6			1,6-2,2			3-4			1,5		
36	Ziate.....	78	—			9	7,4 8,7 6,9 9,6	4,1 5 5,9 6,2	1,8	1,6 1,5 1,6 1,8	1,6 1,9 2 1,9	4,8	4,1 4,3 3,8 5,2	3 3,4 3,9 4,1	1,6	1,5 2 1,3 1,9	
37	Ticu.....	75,5 78			+	9,3 4,9			1,7 1,5			4,7 3,1			1,8 1,2		
38	Ciolpeica.....	59	+			8,2	5 5,5 4,3	4,9 4 3,6 4	2	1,1 1,7 0,9	0,5 0,5 0,3 0,4	4,7	2,7 3,5 2,1	2,1 1,7 1,3 1,7	1,4	1,5 1,1 1,3	
39	Bogdan.....	86 89				10 5,5			2,3 1,4			5,8 3,2			1,4 1,3		
40	Constanti-nescu.....	75 77			+	9 6,6			1,7 1,8			2,6 3,7			0.5 1		
41	Jalba.....	50				8,6			1,6			4,6			1,7		
42	Arm Asu.....	72 72			+	6 8,2			1 1,6			2,9 4,2			1,7 1,5		
43	Murgoci.....	80	+			5,5	2,5 2 5,6 8,1	—	1,9	1,5 0,4 3		5,1	2,3 4 6,4		1,7	1 1 1,1	
44	Floarea Maria	59,8		+	+	7,4	13 10 13 11		3,1	3,4 2,6 2,7 2,9		5,6	8,8 2,2 2,2 2,9		0,8	1,5 1,1 1,4 1,3	
45	Ceausu					5,2	7,5 8 4,2 7,8	8,4 10 14 2	2	3,1 3,1 4 4,5	3 0,6	4	5,6 5,9 5,3 7,2	5,6 7,8 10,1 1,5	0,7	0.8 0,9 0.3 0,6	
46	Savin.....	67,7	+			7,5	7 7,9 8 9,6	6 6 6 6,9	1,5	1,4 1,6 0,7 1,7	1,2 1,3 1,3 1,6	4	3,8 4,3 3,2 4,7	3,1 3,1 3,8	1,7	1,7 1,7 3,6 2	

pport NH_3/A normal ou réduit. Acidose sanguine.

pH urinaire			AP	AP	P	Cl	Cl	pH	Rés.	Créatinine		Azo-	K	P. S. P.	Conc. des chlor.	Observations cliniques
h.	Micl.	Hyp.	AT	Ur	sérique	glob.	plasm.	sang.	alc.	pré-	tot.	témie	Am-bard			
	5,8-6		35	1,5	mgr. 35-40	3-3,4	5,6-6	7-34	55-65	mgr. 14°/₀₀	mgr. 30°/₀₀	0,2-0,5	0,07	60	8 gr. °/₀₀	
,8	5,5	5,5			45	3,2	5,9		46	16	28	0,26	0,044	62	12	17 ans.
	5	5,5														Malade depuis 3 ans.
	5,5	5,1														Erythème.
	5,7	5														
							5,3	7.37	52			0,37	0,09	77	17	45 ans.
			43	1,38			5.6	7,30	58			0,37	0,06*	58	15	Erythème.
,2	6,3	6,9			38				52	18	25	0,71	0,14	58,8	11,7	65 ans.
	5	7,2														Malade depuis 1 an.
	6,1	7,3														Erythème.
	6,1	7,3														Bronchite
,8			33	1,26	130		6,3	7.28	61			0,51	0,12	59	17,5	36 ans.
			25	1.3	120		5,7	7,35	63,6			0 62	0.08	62	16	Erythème.
			25	1	35		5.5	7,36	51,3			0,55	0,12	42	13	56 ans. Erythème.
			35	1,4	50		6,3	7.36	57,9			0,53	0,17	66	14	Fièvre. Grosse rate.
,3			41	1,57	30		6,2	7,38	44			0,39	0,098	70	13,4	45 ans. Erythème
,4			25	0 9		3,4	5,6	7,3	54,1			0,53	0,13	68	15	60 ans.
			30	0,6	45		5,9	7.27	57			0,44	0,10	42	17	Erythème.
	7,4				50		5,5		51	13,04	30	0,35	0,05	64	8	10 ans.
	6.5												0,08			Malade depuis 1 an.
	7															Erythème.
	5.5															Sous fébrile.
,5	4,8								50			0,4			4,3	30 ans. Erythème.
	4,7		40,3	2,9												Diarrhée. Gros foie.
	4,9															Grosse rate.
	4.9															Frottem. pleuraux.
,8	5,8	5							48			0,25	0,05	44	7	Erythème.
	5.7	5,8	48	2												
	5,8	6,2														
	5,9	5,6														
,7	5,5	5,2			50	4,6	6		48			0,44	0,098	66,6	12	32 ans.
	5,1	6														Malade depuis 1 an.
	6,6	5,4			35											Erythème.
	5,7	5,3														Diarrhée.

* Nycturie.

TABLEAU V. — **Coefficient ammoniacal non augmen**

	Noms	Alb. sér.	Rose beng.	Gluc.	Pigm. bil.	NF/NH			A/Ur			AT/Ur			NH_2/A		
						24 h.	Miél	Hyp.	24 h	Miél.	Hyp	24 h.	Miél	Hyp	24 h	Miél.	Hy
Valeurs normales		75-85	—	—	—	4-6			1,6-2,2			3-4			1,5		
47	Bojala	78 86				4,2 5.6			1,4 1,9			2,8 3,7			0,99 1		
48	Bounegru	78 86				4,6			1,1			2,5			1,2		
49	Zaharia	79	—	+		5,7	5,6 6 5 5	5,5 4 3,5 4	0,97	1,1 1,2 0,5 1,3	1,2 0,5 0,5 0,8	2,7	2,9 3,3 2 3,1	3 1,8 1,4 2	1,8	1,7 1,6 2,9 1,4	1, 2, 2, 1,
50	Stangaciu	72.6	—			5,7	4 4,4 4 5,9	6,3 3,2 3,8 5	1,8	0,6 0,6 0,3 0,7	0,9 0,3 0,2 0,1	3,7	2,1 1,9 1,7 2,6	3 1,3 1,4 1,6	1,1	2,2 1,8 6,5 2,6	2, 1 8,
51	Profir P.....	82	+			7	4,2 3,6 4,8 5	3,8 3,8 4 3	1,7	1,4 1,5 1,2 1,5	1,1 1,2 1,4 1,3	4,1	2.8 2,7 2,7 3,3	2,4 2,2 2,4 2,4	1,4	1 0,8 1,3 1	1, 1, 0, 0,
52	Insuratelu...	85				5,4			2,3			4			0,7		
53	Gavriloæ	55 54,5				4,1 3,5			1,3 1,2			2,7 2,4			1,1 1		
54	Baciu.....	65				4,3			1,5			3			0,9		
55	Ni Chita	76 76				5,8 7,4			1,2 1,1			3,1 3,6			1,5 2,1		
56	Gaspar	87				7,7 5,8			2,6 2,7			5 4,7			1 0,7		
57	Morarasu	79	—	+	urob.	4,6	4 7,6 2,4 5,8	3,7 2,4 2,6		0,9 1,7 0,4 1,3	1,5 0,8 0,8		2,3 4,2 1,1 3,3	2,5 1,5 1,5	2,5	1,5 1,4 2,2 1,6	0 0 0
58	Cosarca.....	85				4,8		4.5 4,1 4,9 5,3	1,6		1,5 1,4 1,8 2,1	3,2		2,97 2.7 3,4 3,9	1		1 0 0 0
																	Acidose sangu
59	Catinca Rusu.	86	—			5	3,6 5,6 3,8 5	4,3 2,8 4,6 6,6	1,2	0,7 1 0,4 1	1 0,7 1,1 1,5	3	1,9 2,9 1,6 2,7	2.4 1.6 2,6 3.7	1,5	1,7 1,7 3,3 1,7	1 1 1 1
60	S. Profir.....	85	+			4,8		3,7 4 3,7	1,7		1,5 2,3 1,9	2,6		2,7 3,6 3,1	1,1		0 0 0 0
61	Olteanu.....						1,6 5,6 4 7	4 2,7 5 5		0,5 1,5 0,9 2,8	1,2 0,5 1,8		1,1 3,6 2,2 5,2	2,5 1,4 3,6		1 1,3 1,5 0,8	1 1 1 0
62	Maftei	81 80		+		7,7 6,8			2.1 1,5			4,7 3,4			1,2 1,8		

pH urinaire			AP AT	AP Ur	P sérique	Cl. glob.	Cl. plasm.	pH sang.	Rés. al.	Créatinine		Azo-témie	K Ambard.	P. S. P.	Conc. des chlorures	Observations cliniques
h	Miél.	Hyp.								pré-	tot.					
5.8-6			35	1-5	mgr. 35-40	3-3,4	5,6-6	7-34	55-65	mgr. 14°/₀₀	mgr. 30°/₀₀	0,2-0,5	0.07	60	8 gr. °/₀₀	
			41	1,14	38	3,4	6,3	7,26	59,8			0.53	0,11	50	17,6	40 ans. Erythème.
			35	1,32		3,3	5.7	7.33	68,3			0.42	0.15	50	15	Frottem. pleuraux.
			54	2.84	45		5,6	7,28	63.6			0,47	0,14	62	13	Erythème.
			35	0,9	100		5.9	7.33	60,7			0,66	0 186	62	15	
,7	6,1	5,8			45	3,3	6,1		33,2			0,5	0,115	62	14	54 ans.
	5,5	6,7														Malade depuis 3 ans.
	6,2	7,1														Erythème.
	5,5	6,6														
,8	6,3	6			35				53,8			0,5	0,10	51		36 ans.
	5,1	7,2														Malade depuis 3 ans.
	7	7,4														Eryth. Diarrhée.
	6,1	7,3														Vomissem. Cachex.
																Emphysème p.
																Troubles psychiq.
,8	5,3	6,2							53,8			0,44	0 082	55	12,5	52 ans.
	4,9	6														Malade depuis 3 ans.
	5,9	6,1														Erythème.
	5,7	6,3														
,3								7,11	14			2,1	0,93	15	3,8	Enceinte. Urémiq.
																Vomissem. Décédée.
,1			47,5	1,16			5,5	7,37	49.4			0.58	0.15	58	5,4	Erythème.
,9							5,65	7,38	45,7			0,54	0,08 *	60	3.3	Néopl. gastrique.
													Vol. 230			Cachexie. Fièvre.
,1							5,6	7 34	38,5			0,84	0,11	40	5,26	Erythème.
																Néphrite. Anasarq.
,8			21	0,67	87		5,5	7,32	40 9			0,45	0,11	74	22	Erythème.
			23	0,9	82		6	7,34	50			0,44	0.13	73	9.3	
,9									49,4						3,6	36 ans.
,9																Erythème.
	5,5	5,7			27	3.5	6,2		43,3	13	22	0,4	0.06 *	62,4	10	45 ans.
	5	6,3	56	2,1	55								Vol. 317			Malade depuis 7 ans.
	5,8	6,7											0,178			Erythème.
	5,2															
,6		5.6	45	3,2					51.9			0,25	0,025	69	13,4	25 ans.
		5,6														Malade depuis 1 an.
		5.6														Erythème.
		5,5														
AMEN INCOMPLET																
,8	6,8	6			50		5,75		60	14	30	0,5	0,12	64	12	60 ans.
	5,2	6.7														Malade depuis 1 an.
	6.0	6.2														Erythème.
	6,6	5.5														
,2		5	64	1,7					57,6			0,85	0,16	60	12,8	26 ans.
		5,5														Malade depuis 3 ans.
		5,8														Erythème. Diarr.
		5 8														
	6,5	6					5,4		57			0,2	0,06 *	36	12,2	50 ans.
	5,5	6,4														Malade depuis 1 an.
	6,1	6														Erythème.
	5,4	5,6														
			30	1,57	62		5,6	7 30	55			0 33	0.09	69	6.2	32 ans.
			41	1,44			6	7,35	55			0,37	0.07	76	14	Malade depuis 1 an.
																Erythème. Fièvre

* Nycturie.

TABLEAU VI. — **Coefficient ammoniacal non augmenté**

	Noms	Alb. sér.	Rose beng.	Gluc.	Pigm. bil.	NF/NH			A/Ur			AT/Ur			NH_3/A		
						24 h.	Miél.	Hyp.	24 h.	Miél.	Hyp.	24 h.	Miél.	Hyp.	24 h.	Miél.	Hy
Valeurs normales.....		75-85	—		—		4-6			1,6-2,2			3-4			1,5	
63	Rusnac.....	78	+	—	urob.	4	4,3 4,2 4,2 6,1	5,3 4,9 4 5	1,5	0,9 0,6 0,5 1,6	1,1 1,2 1 1,4	2,9	2,4 2 2 3,7	2,8 3 2,6 3,1	0,8	1,5 2,1 3 1,2	1 1 1
64	Amihaesi	81				6,1	5,6 5,7 8,4 7,2	6,5 5,2 4,6 5,7	1,4	1,9 0,9 1,1 1,5	1,6 1,5 1,3 1,7	3,6	3,7 2,8 3,9 3,9	3,8 3,5 2,9 3,6	1,6	1 2,1 2,6 1,7	1 1 1
65	Vrabie			—	urob.	7,2	4 3,9 2,6 6,4	4,7 4,2 4,2 4,5	2,4	1,3 1,3 0,4 1,9	1,5 1,1 0,8 0,9	4,8	2,7 2,6 1,3 4	3,1 2,5 2,2 2,4	1	1 1 2 1,2	1 1 1
66	Leonte.....	76,9		+	+	4,9	7,4 5,6 3,4 4,9	6 3,4 3,2 3,2	1,3	2,5 1,9 1,1 1,7	1,3 1,1 0,9 0,9	2,9	4,9 3,7 1,8 3,3	2,7 2,2 1,9 2	1,3	1 1 1 1	1 1 1
67	Dami				urob.	5,5	4 3,7 5,2 6,8	3,6 2,2 2,3 3,4	1,7	0,8 0,9 0,9 2,2	1,1 0,7 0,6 1,1	3,5	3 2,1 2,6 4,5	2,3 1,5 1,4 2,2	1	1 1,4 1	1 1 1
68	Hulghis.....	78,5				7,2	4,5 4,4 5,3 6	3,8 2,6 2,1	1,7	1,5 1,4 1,3 1,8	1,5 0,3 0,5 0,8	4,1	3 2,8 3 3,9	2,8 1,6 1,2 1,5	1,4	1 1 1,3 1,1	0 1 1 0
69	Cojocaru.....	81 83				5,2 4,5			1,4 1,1			3,2 2,6			1,2 1,3		
70	Popovici.....	77 78				6,2 6			1,6 1,5			3,6 3,5			1,3 1,4		

s d'acidose sanguine. Pas d'insuffisance rénale.

pH urinaire			AP	AP	P	Cl	Cl	pH	Rés.	Créatinine		Azo-	K	P. S. P.	Conc. des	Observations
h.	Miél	Hyp.	AT	Ur	sérique	glob.	plasm.	sang.	alc.	pré-	tot.	témie	Am-bard		chlorures	cliniques
5,8-6			35	1,5	mgr. 35-40	3-34	5,6-6	7-34	55-65	mgr. 14°/₀₀	mgr. 30°/₀₀	0,2-0,5	0,07	60	8 gr. °/₀₀	
6,2	6,3 5,9 6,5 5,5	6,1 6,1 6,5 6,3			35				59,5			0,4	0,05	71,5	10	21 ans. Malade depuis 1 an. Erythème.
6,7	5,1 4,9 4,9 4,9	5,7 5,9 5,8 5,5			20	3	5,9		55,7	15	27,7			58,8	11	60 ans. Malade dep. 12 ans. Erythème. Diarrhée.
	5,7 5,1 6,4 4,8	6,6 5,9 6	33	1,61		3,39	5,6		56,7			0,38	0,05		11,9	Erythème.
	5 4,8 5,7 5,6	6 6,2 6,5 7							57,6			0,42	0,07			Diarrhée. Troubl. psychiques.
6	5,5 5,8 6	5,7 6,4 6,5 6,1	47	1,66								0,33	0,071	76	17	Erythème.
5,5	5,7 4,9 6,4 5,6	5,1 6,2 6,8 6,5							59,5			0,3	0,055	66,6	12,5	47 ans. Malade depuis 1 an. Erythème.
5 7									57,4 56			0,44 0,34			12.9	30 ans. Erythème. Foie gros. Anémie.
			32 35	1,17 1,25	35		6,1 5,7	7,36 7,34	59,8 59,8			0,4 0,44	0,066 0,08*	71 62	14,5 13,6	22 ans. Erythème. Rate palpable. Froltem. pleuraux.

* Nycturie.

RECHERCHES HORMONALES. GIGANTISME. NANISME HYPOPHYSAIRE.

par

M. TRANCU-RAINER et O. VLĂDUTIU

(Avec 12 planches et 2 figures dans le texte)

I

Le *gigantisme hypophysaire* est dû à la production exagérée, par la préhypophyse hyperplasiée, de l'hormone de croissance. Il s'agit de savoir si la production des autres hormones, reconnue dans le même organe, est de même augmentée. De celles-ci, nous avons choisi comme objectif de nos recherches seulement *l'hormone gonadotrope non spécifique* et *l'hormone lutéinisante.*

Depuis les recherches épocales d'Aschheim et de Zondek, on sait que les reins éliminent de ces hormones, si elles sont produites en excès. A l'aide de la méthode des dits auteurs, l'un de nous a démontré la présence des hormones sexuelles aussi dans la salive des femmes enceintes. C'est dans l'urine et dans la salive d'un géant hypophysaire que nous avons recherché les mêmes hormones.

Homme de 19 ans. Taille, 2 m. 15. Poids, 150 kilogrammes. Selle turcique agrandie. Organes génitaux normaux (fig. 1).

Examiné à deux reprises, à l'intervalle d'un an (en 1931 et en 1932). En 1931, nous nous sommes servis pour nos recherches seulement du réactif femelle (souris et rats). En 1932, nous y avons ajouté le réactif mâle (souris et rats). Les témoins appartenaient, toujours, à la même portée que les animaux d'expérience. Ont été examinés : 14 mâles, dont 3 témoins; 55 femelles, dont 9 témoins. Tous ces animaux, bien entendu, étaient impubères, âgés de 18-20 jours. A partir du 27e jour d'âge, l'on peut

trouver une spermiogénèse précoce; c'est pourquoi il ne faut jamais sacrifier les animaux plus tard que le 26e jour de leur vie.

Les quantités, soit d'urine, soit de salive injectées (1), ont été de 1,8 cc., 2,4 cc., 4,8 cc., chacune en 6 doses, administrées en

Fig. 1.

72 heures, deux injections étant faites par jour. Nous avons injecté aussi des dilutions, au 1/5e, au 1/10e, au 1/90e. Les animaux ont été sacrifiés le 5e jour après le début de l'expérience.

Les réactions présentent des variations individuelles d'inten-

(1) Les liquides injectés ont été traités, au préalable, selon la recommandation de Zondek, par l'éther.

sité ; en général, il n'y a pas de parallélisme de cette intensité avec la quantité de substance injectée.

A. — Nous présentons d'abord nos recherches sur la présence dans l'urine et la salive de *l'hormone gonadotrope indifférente.*

a) Chez le réactif *femelle,* nous avons fait les constatations suivantes :

Ovaire. — Chez tous les animaux (21) de la première série de recherches, faite en 1931, et chez la plupart (17 sur 25) (1) de la seconde série, effectuée en 1931, nous avons constaté l'augmentation de cet organe, due surtout au procès de maturation des follicules, qui est très avancé. Les follicules sont grands dans presque tous les cas, et souvent nombreux, surtout dans la première série d'expériences. Même avec les dilutions au 1/5e, soit d'urine, soit de salive, on obtient de très gros et nombreux follicules (pl. I).

Cornes utérines. — Augmentées de volume, mais pas trop, un peu plus après l'injection d'urine qu'après l'injection de salive. La paroi utérine se présente parfois plus épaisse, la muqueuse étant plissée et l'épithélium plus haut ; d'autres fois, elle est amincie, la muqueuse étant lisse et l'épithélium moins haut. Jamais nous n'avons observé une activité sécrétoire de l'épithélium.

Vagin. — Des 21 animaux de la première série de recherches (en 1931), 17 ont présenté la muqueuse vaginale à l'état d'œstre et 4 en proœstre. Des 25 animaux de la seconde série (en 1932), 9 ont présenté l'état d'œstre, 8 de proœstre et d'anoœstre. La différence visible de ces résultats, pour le vagin, ainsi que pour l'ovaire, doit être expliquée, avec grande probabilité, par des différences de concentration de la substance active dans l'urine et dans la salive de notre sujet, aux deux époques auxquelles nos recherches ont été faites.

Chez la femme enceinte, c'est un fait bien établi que la variation de cette concentration au cours de la grossesse. On peut l'observer chez la même personne dans l'intervalle de 24 heures. Chez notre sujet, un essai de dosage, fait pendant nos recherches

(1) Des 17 réactions positives, une seule a été obtenue avec de la salive. Des 8 cas négatifs, 3 avaient été injectés avec de la salive, 5 avec de l'urine.

de 1931, nous a fait trouver par litre d'urine 6000 unités-souris d'hormone gonadotrope. Dans l'urine de la femme enceinte, on en a trouvé de 4000-30.000 unités par litre.

b) Le réactif *mâle* nous a fourni aussi des constatations précieuses. Les gonades, ainsi que l'épididyme, les vésicules séminales, la prostate, le pénis, sont augmentés de volume et congestionnés. La réaction est plus intense chez la souris que chez le rat (pl. IV et VII).

En ce qui concerne *la gonade*, voilà le détail de nos constatations.

Dans un premier groupe d'expériences, sur 5 souris mâles, appartenant à la même portée et sacrifiées le 5e jour, c'est-à-dire 96 heures après le début de l'expérience, deux ont été injectées avec 1,8 cc. *d'urine* — formation de spermies pour l'une (pl. III), de préspermies pour l'autre; — deux avec 2,4 cc. d'urine, — avec le même résultat. La cinquième sert de témoin, — spermatogénèse nulle.

Dans un deuxième groupe d'expériences, de 3 souris provenant de la même portée, deux reçoivent en injection sous-cutanée 1,8 cc. de *salive* : une seule présente des phénomènes de stimulation caryocinétique allant jusqu'à la formation de préspermies (pl. V). La troisième — le témoin — ne présente aucune caryocinèse. Sacrification des animaux, 96 heures après le début de l'expérience.

Dans un troisième groupe d'expériences, sur 5 rats âgés de 20 jours et provenant aussi d'une même portée, l'un sert de témoin ; deux reçoivent, en injection sous-cutanée, 1,8 cc. d'urine, — formation de préspermies chez l'un, de spermies chez l'autre; — deux autres reçoivent 2,4 cc. d'urine, — avec le même résultat (pl. IV). Le témoin ne présente pas trace de spermiogénèse. Ces animaux ont été sacrifiés aussi le 5e jour (96 heures) après le début de l'expérience.

Chez les animaux à réaction positive, les modifications histologiques des glandes ont un caractère particulier. Le calibre de la plupart des canaux séminipares est augmenté, triplé chez les souris, presque doublé chez les rats (voir pl. III et IV). Un certain nombre, pourtant, des canaux reste au même état que chez les témoins. Dans les canaux en état d'activité spermiogénétique, on voit de nombreuses cellules de Sertoli; de nombreuses spermiogonies en état de mitose; de nombreuses spermiocytes en divers états d'évolution, au premier (synapses) et au second stade de maturation; et enfin des préspermides. Là où il y a formation

de spermies, celles-ci rarement se trouvent formant les faisceaux réguliers caractéristiques (pl. VI). Au contraire, presque toujours, on les voit disposées d'une façon irrégulière, soit au centre du tube séminipare, soit vers sa périphérie. Souvent, elles se montrent agglutinées à du détritus cellulaire. Par-ci par-là, on trouve des cellules multinucléées, des symplasmes à 5 ou 6 noyaux, de volume et d'aspect variable selon qu'elles proviennent de spermiocytes ou de spermides. A la périphérie du tube séminipare, parfois il ne reste en place qu'une seule rangée de cellules.

D'après ce qui précède, on voit bien qu'il ne s'agit pas, en général, d'une spermiogénèse physiologique, bien ordonnée, mais au contraire d'un processus précipité; c'est comme si, brusquement, un vent de spermiogénèse avait soufflé sur la glande en état de parfait repos, en aurait brusqué l'évolution, qui n'a pas été sans allure pathologique, comme le montrent les détritus cellulaires abondants, l'agglutination des spermies à ceux-ci et les symplasmes, qui d'après *Maximow* caractériseraient le premier degré de la régression testiculaire. Quant à la glande interstitielle, elle est bien développée chez tous les rats injectés; un peu moins chez la souris, à l'exception d'une seule, où elle est tout aussi bien développée que chez les rats. Chez celle-là, injectée avec 2,4 cc. d'urine, elle était presque six fois plus large que chez le témoin (pl. VII). On voit dans les espaces intertubulaires, en dehors d'un grand nombre de cellules de Leydig, des vaisseaux capillaires distendus et d'assez nombreux fibrocytes.

Manifestement, le développement du tissu intertubulaire ne va point parallèlement à celui des tubes; il est plus accentué. — Il est permis de se demander, s'il n'y a pas lieu de penser à une action possible de l'hormone lutéinisante.

Le développement de l'épididyme va en proportion avec celui de la gonade. Quand celle-ci contient des spermies, alors les cellules épithéliales de l'épididyme sont plus hautes, pourvues d'un riche revêtement de cils et présentent des phénomènes de sécrétion. On trouve aussi, dans la lumière de ces canaux, des spermies, ainsi que du détritus cellulaire (pl. III et V).

Ajoutons encore les faits suivants constatés par nous :

Le *canal déférent* présente un développement proportionnel à celui de la gonade;

Les *vésicules séminales* sont hyperplasiées. Elles montrent de nombreuses formations glandulaires. Leur épithélium est en état de sécrétion et montre des caryocinèses;

La *prostate*, augmentée elle aussi, présente un tassement de ses canaux, dont le revêtement épithélial est formé de cellules qui ont la partie basale opaque et la partie apicale claire.

Ces faits sont donc, eux aussi, en concordance avec les précédents. Seulement, leur interprétation suscite un nouveau problème. Il se peut que dans l'urine de notre sujet ait existé aussi l'hormone masculine, produite par ses gonades et qu'elle ait joué, elle aussi, un rôle dans le processus de maturation de ces organes annexes, à côté de l'hormone masculine produite dans les gonades des animaux d'expérience, sous l'influence de l'hormone gonadotrope indifférente, d'origine hypophysaire, introduite expérimentalement dans leur corps.

Pour des raisons indépendantes de notre volonté, cette recherche n'a pu être faite. Mais notons ici le fait, que nous avons recherché la présence de l'hormone sexuelle femelle *(la folliculine)* dans l'urine, par l'injection de celle-ci à trois rates châtrées. Le résultat a été négatif. Le cycle œstral de la muqueuse vaginale, dont l'existence avait été vérifiée par nous pendant les trois semaines précédant la castration, ne s'est pas rétabli par les injections d'urine, faites après cette opération, comme nous l'ont montré nos recherches continuées pendant trois semaines.

L'existence de l'hormone gonadotrope indifférente dans l'urine et la salive de ce cas de gigantisme, ne peut être contestée, d'après nos recherches relatées ci-dessus.

B. — Quant à l'*hormone lutéinisante*, nos résultats diffèrent, suivant l'époque à laquelle ont été faites nos recherches. En 1931, tous les animaux injectés ont présenté tous les degrés de lutéinisation, non seulement des grands follicules, mais aussi des moyens et des petits. Il y a aussi des corps jaunes de moyenne grosseur, à lipoïdisation totale ou bien partielle (pl. I et II). Les caryocinèses n'y font pas défaut. Plus souvent, l'on trouve des corps jaunes atrétiques, de petit ou moyen volume. Il faut noter que la vascularisation des corps jaunes retarde, elle est très peu avancée et irrégulière; parfois elle est inexistante. C'est pourquoi on ne trouve que rarement le noyau central conjonctivo-vasculaire, relié à la périphérie du corps jaune par des travées radiées, tellement caractéristique dans les ovaires des animaux injectés avec de l'urine de femme enceinte.

Notons aussi que, chez *5 rates* injectées avec de l'urine, nous avons constaté un fort développement de la glande interstitielle

(pl. II, 2), tandis que, chez les autres, la réaction de ce tissu a été peu intense. Aucune réaction chez les *souris*.

En 1932, nous avons trouvé une réaction de lutéinisation *très faible* et *aucune réaction sensible* de la glande interstitielle.

Faisons maintenant un parallèle entre les constatations relatées ci-dessus, et celles que nous faisons habituellement dans la pratique du diagnostic de la grossesse par la méthode d'Aschheim-Zondek.

La maturation des follicules est tout aussi intense dans les deux cas. La lutéinisation, au contraire, est moindre avec l'urine et la salive de géant; les corps jaunes sont moins grands et moins évolués; quant à la vascularisation, leur état ressemble plutôt à celui que l'un de nous a trouvé après l'injection de salive de femme enceinte. Quant aux hémorragies intrafolliculaires, tellement importantes pour le diagnostic de la grossesse dans la méthode d'Aschheim-Zondek, nous ne les avons observées qu'une seule fois et d'un seul côté, chez une rate, après l'injection de salive diluée au 1/5e (voir pl. II, *1*). Dans ce cas, il y avait une apoplexie visible à l'œil nu, du tissu périovarien et ovarien. Au microscope, les follicules, les corps jaunes, le tissu interstitiel, présentaient des hémorragies massives. La corne utérine homolatérale présentait aussi une infiltration hémorragique dans toute l'épaisseur de sa paroi, du sang libre dans sa cavité.

Il n'y a donc aucune différence foncière, mais tout au plus de degré, entre les modifications obtenues par l'urine de géant et celles obtenues par l'urine de femme gravide. Nous pouvons donc conclure, dans les deux cas, à l'identité essentielle des hormones éliminées par l'urine, en ce qui concerne leur action physiologique, manifestée par les réactions des organes sexuels chez les animaux d'expériences. Nous soulignons ce fait parce que, justement, on a voulu affirmer des différences à ce point de vue.

C. Hamburger, par exemple, en injectant à un groupe d'animaux de l'urine de femme enceinte, à un autre groupe de l'urine d'animaux châtrés (éliminant des hormones sexuelles préhypophysaires), affirme avoir obtenu des réactions différentes dans les deux groupes. Dans le premier, les follicules étaient volumineux et peu nombreux, les cornes utérines distendues, leurs parois amincies et leur muqueuse lisse. Dans l'autre groupe, les follicules étaient peu volumineux, mais nombreux, les parois des cornes utérines épaisses, leur muqueuse plissée. Hamburger, de

ces faits, tire la conclusion que les hormones sexuelles de l'urine gravidique (dénommées prolan A et prolan B par Aschheim-Zondek), ne sauraient être identiques aux hormones sexuelles préhypophysaires.

Nos recherches montrent nettement, qu'en tout cas *les effets physiologiques* de ces substances contenues dans les deux espèces d'urine, ne présentent *aucune différence essentielle.*

En conclusion :

1° L'hormone gonadotrope indifférente, recherchée à l'aide du réactif femelle, existe en quantité considérable dans l'urine et aussi dans la salive d'un cas de gigantisme hypophysaire.

2° La même hormone recherchée à l'aide du réactif mâle, existe en quantité considérable dans l'urine de ce cas. Avec la salive, réaction très faible.

3° L'hormone de lutéinisation se trouve en quantité aussi considérable dans l'urine que dans la salive de ce cas.

(Nous devons les microphotographies de ce cas à l'obligeance de M. le docteur S. Milcu, assistant à l'Institut d'Anatomie et d'Embryologie.)

II

Dans un cas de *nanisme hypophysaire,* nous avons fait des recherches analogues. Elles se trouvent résumées dans trois tableaux que nous aurons à commenter.

Voici d'abord les indications cliniques :

Individu de sexe mâle, âgé de 31 ans. Taille 135 centimètres. Poids, 29,5 kgs. A l'âge de 7 ans 1/2, il a été blessé à la tête par la décharge accidentelle d'une arme à feu. Consécutivement à cet accident, ralentissement du développement physique, puis son arrêt complet (fig. 2) (1).

Actuellement, il présente de l'infantilisme sexuel et un certain degré de progérie. L'intelligence paraît normale. Il s'exprime de façon assez soignée. La glande thyroïde n'est pas apparente. Dans l'urine, ni glycose, ni acétone. Le métabolisme basal, établi grâce à l'amabilité de M. l'agrégé Litarczek, est diminué (— 19 %). L'examen au Rœntgen, dû à M. le docteur Floru, assistant à l'Institut d'Anatomie et d'Embryologie, montre la

(1) Cette photo, ainsi que la précédente, appartiennent à l'Institut d'Anatomie et d'Embryologie.

présence, dans la cavité cranienne, de 2 fragments de balle. Un voile d'opacité dans la région hypophysaire. Aucune modification apparente de la selle turcique. Les cartilages de croissance persistent encore dans certaines régions.

Les détails de la technique que nous avons suivie dans nos recherches sont les mêmes que dans le cas précédent. Comme animaux d'expériences, toujours les souris et les rats albinos.

Fig. 2.

Le tableau I nous montre la disposition et les résultats de 2 groupes d'expériences. Le premier (A et B) comprend des animaux impubères injectés avec de petites quantités (1 cc. 8 resp. 2 cc. 4) d'urine resp. de salive, prélevées pour chaque sous-groupe en des jours différents; sacrifiés après 4 jours et 2 heures. En général, le résultat a été négatif : aucune réaction de maturation sexuelle. Dans une seule série d'expériences, appartenant au sous-groupe A, série composée de 7 rates dont 3 d'une seule portée injectées avec de l'urine, et 4 d'une autre portée injectées avec de la salive, nous avons constaté une réaction légère, mani-

TABLEAU I

	Espèce	Sexe	Témoins	Animaux injectés	Substance injectée	
					Urine de nain	Salive de nain
A	Rats	Femelles	2	7	3	4
		Mâles	1	3	3	
	Souris	Mâles	1	2	2	
B	Souris	Femelles	2	6	3 2	1
		Mâles	2	4	2 2	
C	Rats	Femelles	2	3	2 1	
		Mâles	2	4	2 2	
	Souris	Mâles	1	3	3	
D	Souris	Mâles	2	11	2 3	3 3
	En total		15	43	29 3	8 3

festée par la présence de *rares* follicules mûrs dans les ovaires et un état de proœstre de l'épithélium vaginal. Nous insistons sur le fait que les 2 témoins, appartenant aux mêmes portées que les animaux injectés, n'ont présenté *aucune trace* de maturation. Ce fait nous oblige à penser que chez ce nain, malgré son infantilisme sexuel, il se fait pourtant, d'une façon intermittente, une production d'hormone gonadotrope indifférente, capable d'influencer la gonade féminine, mais non pas la gonade masculine, moins sensible.

Dans le second groupe de nos expériences (sous-groupe C et D), en un laps de temps long, — 26, 27, 38, 42 jours, — permettant aux animaux d'arriver à la maturation sexuelle, — nous avons injecté de grandes quantités, en tout 16 resp. 18 ou 23 cc., soit d'urine, soit de salive, dans l'espoir d'obtenir de cette façon,

uantité jectée	Age des animaux quand on a commencé les injections	Age des animaux quand ils ont été sacrifiés	Temps écoulé depuis le commencement des injections jusqu'à la sacrification	Résultats
cc.				
1,8	15 resp. 16 jours	19 resp. 20 jours	4 jours et 2 heures	Très rares folliculles mûrs chez les animaux injectés.
1,8	15 resp. 16 »	19 resp. 20 »	4 » et 2 »	Réaction nulle.
1,8	15 resp. 16 jours	19 resp. 20 jours	4 jours et 2 heures	Réaction nulle.
1,8	22 jours	26 jours	4 jours et 2 heures	Réaction nulle.
2,4	27 »	31 »	4 » et 2 »	» »
1,8	22 »	26 »	4 » et 2 »	» »
1,8	27 »	31 »	4 » et 2 »	» »
3	32 jours	70 jours	38 jours	
6,2	35 »	62 »	27 —	
3	32 »	70 »	38 —	Réaction nulle.
6,2	35 »	62 »	27 —	
8	24 jours	60 jours	26 jours	Réaction nulle.
6,8	26 jours	68 jours	42 jours	Réaction nulle.
6,8	26 »	68 »	42 —	» »
6,8	35 »	77 »	42 —	*Inhibition de la spermiogénèse.*
6,8	35 »	77 »	42 —	Réaction nulle.

par cumulation d'effets, quelque influence sur l'évolution physiologique des gonades.

Notons d'abord que ni l'urine ni la salive, comme telles, en elles-mêmes, introduites dans le corps des animaux en des quantités très grandes, n'ont *aucune action* inhibitrice sur l'évolution des gonades. Les animaux mâles et femelles injectés avec de l'urine et de la salive NORMALES provenant d'un individu sain, de sexe masculin, âgé de 31 ans, ont présenté des gonades en pleine activité et ne différant en rien, à l'examen microscopique, des gonades d'animaux témoins appartenant à la même portée et n'ayant reçu aucune injection. Cette constatation, assez intéressante, nous autorise à attribuer à des facteurs spécifiques contenus dans l'urine et la salive du nain, une action éventuelle de ces liquides sur l'évolution des gonades.

TABLEAU II

Espèce et sexe	Poids avant les injections (gr.)	Poids à la sacrification (gr.)
Animaux de 26 jours, injectés pendant 42 jours, avec une quan		
Souris mâles ..... Témoin.	6,37 6,01 7	20,01 14 15,23
Animaux de 26 jours, injectés pendant 42 jours, avec une quan		
Souris mâles.....	6,18 7,52 6,28	15,03 18,05 15,12
Animaux de 37 jours, injectés pendant 42 jours, avec une quan		
Souris mâles ..... Témoin.	11,38 11,87 9,60 11,03	22,45 21,05 16,08 18
Animaux de 37 jours, injectés pendant 42 jours, avec une quan		
Souris mâles.....	9,80 11,48 11,35	17,07 20,93 21,06

Mais c'est seulement avec de la *salive* que nous avons obtenu une telle action. L'injection prolongée d'*urine* n'a eu aucun effet inhibiteur sur la maturation des gonades. Mais l'injection de la salive de ce nain, à 3 animaux (16,8 cc. en 42 jours; 0,20 cc. deux fois par jour), a eu une action, variable comme intensité, *mais nette*, sur la spermiogénèse de ces animaux, sacrifiés au 77e jour de leur vie. Tandis que l'animal témoin, provenant de la même portée, présentait une spermiogénèse active, chez l'un des animaux injectés, elle était diminuée, chez le second à peine incipiente, les gonades se présentant dans le même état que chez un animal de 30-32 jours, c'est-à-dire de moitié plus jeune. Au

Augmentation du poids (gr.)	Poids des gonades droite (mgr.)	Poids des gonades gauche (mgr.)	Remarques
le de 16,8 cc. d'urine de nain *; sacrifiés à l'âge de 68 jours.*			
13,64	91	90	Spermiogénèse active.
7,99	60	62	» »
8,23	63	63	» »
lé de 16,8 cc. d'urine normale *; sacrifiés à l'âge de 68 jours.*			
8,85	65	66	Spermiogénèse active ; grande augmentation de l'interstitielle.
10,53	56	58	»
8,84	50	49	»
le de 16,8 cc. de salive de nain *; sacrifiés à l'âge de 77 jours.*			
11,07	98	97	Spermiogénèse active.
9,18	96	95	Spermiogénèse légèrement diminuée.
6,48	64	65	Spermiogénèse incipiente.
6,97	64	66	Spermiogénèse nulle.
e de 16,8 cc. de salive normale *; sacrifiés à l'âge de 77 jours.*			
7,27	66	67	Spermiogénèse active et vésicules séminales fort augmentées.
9,45	67	65	»
9,71	63	62	»

microscope, nous n'y trouvons que de très rares spermies, la plupart des tubes séminifères ne contenant que des préspermides (pl. XII). La glande interstitielle n'est pas augmentée, elle présente de la congestion. Les vésicules séminales sont moins développées que celles du témoin; au microscope, nous constatons, qu'en partie, ses cellules épithéliales sont plus hautes et sécrètent.

Mais c'est chez le troisième que nous avons fait les constatations les plus frappantes. Quoique âgé de 77 jours et pesant 18 grammes, le volume et le poids de ses gonades — 130 milligrammes, tandis que celles du témoin pèsent 195 milligrammes — correspondent à ceux d'un animal de 24-26 jours pesant

TABLEAU III

Espèce et sexe de l'animal	Poids avant les injections (gr.)	Poids après les injections (gr.)	Augmentation du poid (gr.)
Animaux âgés de 24 jours, auxquels on a injecté, pendant 36 jo			
A... Souris mâles : *témoin*	*11,26*	*17,32*	*6,06*
	12,90	13,72	0,82
	11,04	15,72	4,68
	10,81	13,82	2,93
Animaux de 32 jours, injectés pendant 39 jours, c			
B... Rats mâles : *témoin*	*41,30*	*93,50*	*52,20*
	40,46	85,80	45,34
	45,60	92,80	47,20
C... Rats femelles : *témoin*	*39,70*	*73,80*	*34,10*
	39,35	71,30	31,95
	34,55	66,80	32,25
Animaux de 35 jours, injectés pendant 27 jours, avec une quan			
D... Rats mâles : *témoin*	*49*	*71,40*	*22,40*
	46,65	68,80	22,15
	48,55	71,10	22,55
E... Rats femelles : *témoin*	*52,06*	*82,20*	*30,15*
	47	68,60	21,50

18 grammes. Le microscope nous a montré l'état suivant : un grand nombre de tubes séminipares ne sont pas perméabilisés; d'autres présentent un lumen généralement étroit (pl. VIII). La paroi de ces canaux nous montre des cellules indifférentes, des spermiogonies dont quelques-unes en mitose, de rares spermiocytes au stade de spirème ou au premier ou second état de maturation. C'est tout, la glande interstitielle n'est pas augmentée,

Pourcentage de l'eau totale de l'organisme (°/₀)	Pourcentage total des cendres de l'organisme (°/₀)	Poids des gonades		Remarques
		droite (mgr.)	gauche (mgr.)	
quantité de 18 cc. d'urine de nain *; sacrifiés à l'âge de 60 jours.*				
67	*3,50*	*68*	*71*	Spermiogénèse et ovogénèse intense.
69,3	3,22	51	52	» »
60,98	3,20	46	45	» »
66,24	3,18	59	60	» »
cc. d'urine de nain *; sacrifiés à l'âge de 71 jours.*				
70,3	*3,03*	*870*	*860*	Spermiogénèse et ovogénèse intense.
68,8	3,15	690	650	» »
69,6	3,14	800	750	» »
68,3	*3,5*			Spermiogénèse et ovogénèse intense.
68,2	3,17			» »
67,9	3,19			» »
6 cc. 8 d'urine de nain *; sacrifiés à l'âge de 62 jours.*				
71,60	*3,03*	*780*	*770*	Spermiogénèse et ovogénèse intense.
69,38	3	720	740	» »
70,45	3	720	740	» »
68,44	*3,03*			Spermiogénèse et ovogénèse intense.
70,79	3,50			» »

mais bien en état de congestion. Les canaux de l'épididyme, le canal déférent, la vésicule séminale, ont l'aspect juvénile, bien en rapport avec l'état de la gonade (pl. IX, X, XI).

Par contre, les animaux injectés avec de la salive provenant d'un individu masculin bien développé, sain, de même âge que le nain, montrent une spermiogénèse tout aussi intense que chez le témoin non injecté, appartenant à la même portée. Les

canaux épididymaires sont distendus par de grandes quantités de spermies et par des épithéliums desquamés. Les glandes de Cowper, dans le même état que chez le témoin.

Action sur la croissance. — Les tableaux II et III renseignent sur nos constatations faites à cet égard. L'accroissement du poids total chez les rats impubères, injectés, n'a pas été influencée du tout par l'injection en dose fractionnée de 16,8 cc., resp. 18 cc. ou 23,4, en raison du poids initial relativement considérable de ces animaux; tandis que, chez la souris, d'un poids initial beaucoup plus faible, il y a eu une action manifeste, tant pour l'urine et la salive *normale* que pour l'urine et la salive *du nain*. Il n'y a donc rien d'inattendu dans ce fait. Le tableau III donne entre autres le dosage de l'eau et des cendres contenus dans le corps de 15 de ces animaux, dosage fait au laboratoire de physiologie (docteur professeur I. Nitzescu) par le chef des travaux, M. le docteur Georgescu. A cet égard, il n'y a que des différences faibles ou très faibles d'avec les témoins. Nous en tirons la conclusion que l'augmentation réduite du poids doit correspondre à un ralentissement de la croissance. Mais à quoi attribuer ce ralentissement ? Sans doute l'injection, dans un organisme comme celui de la souris, de quantités relativement très grandes, bien que fractionnées en doses très petites (0,20 cgr., 2 fois par jour) de liquides organiques, doit être prise en considération comme facteur causal. Mais est-ce le seul ? Nos recherches ne nous offrent pas une base assez large pour en décider.

BIBLIOGRAPHIE

Amson (K.) : « Ueber den männlichen Sexualtest u. die Reaction nach Hormonbehandlung. » (*Endokrinologie*, 1931, n° 9.)

Apert (E.) : *Les infantilismes*, 1931.

Aschheim (S.) : *Die Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harne*, 1931.

Bauer (I.) : « Hypophyse u. Wachstum. » (*Klin. Woch.*, 1930, n° 4.)

Boeters (H.) : « Prolanversuche an jungen männlichen Ratten. » (*Deutsch. med. Woch.*, 1930, n° 33.)

Borst (M.) : « Nebenbeziehungen zwischen Hypophysenvorderlappenhormonen (Prolan) und der männlichen Keimdrüse. » (*Deutsch. med. Woch.*, 27, 1930.)

Borst (M.) et Gostimirovic : « Ueber die Einwirkung des Hypophysenvorderlappenhormons (Prolan) auf die männl. *Keimdrüsen*. (*Deutsch. med. Woch.*, 27, 1930.)

Cameron (A.-T.) : *Recent advances in endocrinology*, 1933.

Candela (N.) : « La Reazione die Aschheim-Zondek condotte con le urine di soggetti acromegalici. » (*Endocrinologia e patologia constituzionale*, 1931, fasc. VI.)

CHAUVET (S.) : *L'infantilisme hypophysaire*, 1914.
EISLER (B.) : « Untersuchungen der Wirkung des thyreotropen Hormons auf die Tätigkeit der Schilddrüse. » (*Klin. Woch.*, 1932, n° 26.)
HAMBURGER (C.) : « Sur la différence entre le Prolan A provenant des femmes enceintes et de castrats. » (*Soc. danoise de Biologie, C. R. S. Biol.*, 5 déc. 1932.)
HOFFMANN (H.) : « Ueber die Ausscheidung der Hormone des Hypophysenvorderl. bei endokrinen Krankheiten. » (*Klin. Woch.*, 1932.)
HOFF (F.) : « Ueber das Zusammenspiel der vegetativen Regulationen. » (*Klin. Woch.*, n° 14, 1934.)
LAQUER (F.) : *Hormone und innere Secretion*, 1928.
LÉPINE (P.) : « Action comparée des extraits de l'hypophyse antérieure, sur la maturation sexuelle et sur la croissance du rat et de la souris. » (*C. R. Soc. Biol.*, 1931.)
MAGNI (L.) : « Sperimentali sull'azione dell'ormone ipofisaria di Zondek e Aschheim. » (*Endocrinologia e Patol. constituzionale*, 1931.)
MARGITAY-BECHT et MIKLOS : « Hormonuntersuchung bei Akromegalie. » (*Klin. Woch.*, 1931, n° 10.)
OSTERREICHER (W.) : « Die Hypophysenvorderlappenhormone bei ausfallender Keimdrüsenfunktion. » (*Klin. Woch.*, n° 23, 1923.)
RIVOIRE (R.) : *Les nouvelles acquisitions de l'endocrinologie*, 1932.
SCHOCKAERT (I.) : « Sur la non-identité du Prolan et de l'hormone gonadotrope préhypophysaire. » (*C. R. S. Biol.*, 7 mars 1933.)
STIEVE (H.) : *Rückbildungen im Hoden, in Moellendorff.*, VII/2.
STEMMER (W.) : *Klinik der weiblich. Geschlechtshormone*, 1933.
TRANCU-RAINER (M.) : « Elimination des hormones sexuelles par les glandes salivaires. » (*C. R. Soc. Biol.*, p. 1001, 1931.)
ID. : « Ueber den Gehalt des Speichels an Hypophysenvorderlappenhormonen. » (*Zentralbl. für Gyn.*, n° 25, 1931.)
WADEHN (F.) : « Versuche mit dem Wachstumshormon. » (*Deutsch. med. Woch.*, 3, 1932.)
WEHEFRITZ (E.) et GERHAKE (E.) : « Ueber das Vorkommen von Wachstumshormon in der Schwangerschaft. » (*Klin. Woch.*, n° 26, 1932.)
ZONDEK (B.) : *Die Hormone des Ovariums u. des Hypophysenvorderlappens*, Berlin, 1931.

Planche I.

Fig. 1. — Section microscopique de l'ovaire d'un rat de 25 jours. Témoin. (Formol. Hémat. Eosine. Gr. 50. Zeiss.)

Fig. 2. — Section microscopique de l'ovaire d'un rat injecté avec 4,8 cc. d'urine de géant, diluée à 1/5e. Sacrifié le 25e jour de sa vie. Grands follicules mûrs. Lipoïdisation périphérique. (Formol. Hémat. Eosine. Gr. : 50. Zeiss.)

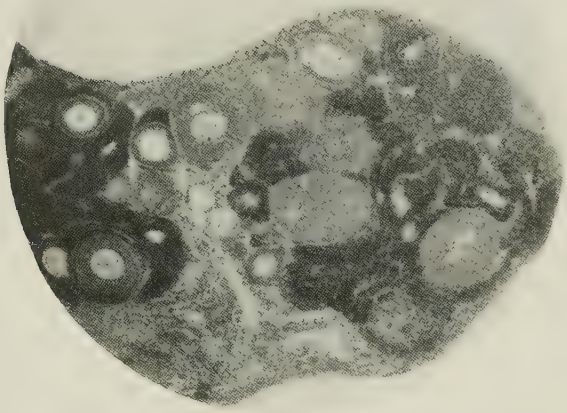

Fig. 1.

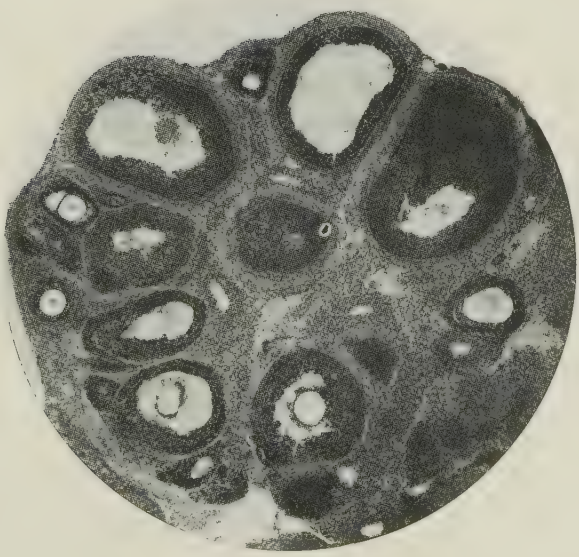

Fig. 2.

Masson et Cie, éditeurs

Planche II.

Fig. 3. — Section microscopique de l'ovaire d'un rat de 25 jours injecté avec 4,8 cc. de salive de géant, diluée à 1/5e. Grands follicules. Corps jaunes. Infiltration hémorragique diffuse de tout le tissu. (Formol. Hémat. Eosine. Gr. : 100. Zeiss.)

Fig. 4. — Section microscopique de l'ovaire d'un rat de 25 jours injecté avec 4,8 cc. d'urine de géant. Grands follicules. Augmentation du tissu interstitiel. (Formol. Van Gieson. Gr. : 100. Zeiss.)

Fig. 3.

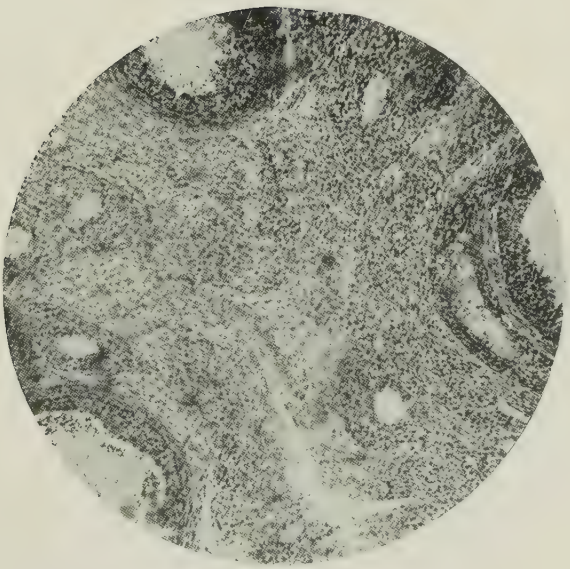

Fig. 4.

Planche III.

Fig. 5. — Section microscopique de la gonade d'une souris de 23 jours. Témoin. Aspect juvénile. (Formol. Van Gieson. Gr. : 100. Zeiss.)

Fig. 6. — Section microscopique de la gonade d'une souris de 23 jours, injectée avec 2,4 cc. d'urine de géant. Spermogénèse intense. (Formol. Van Gieson. Gr. : 100. Zeiss.)

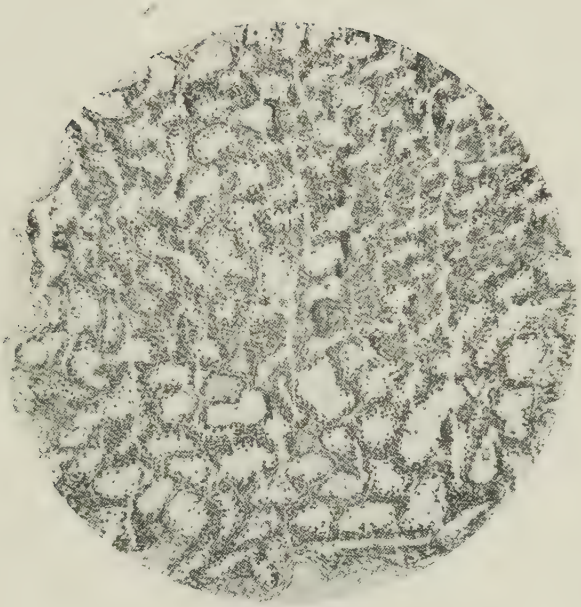

Fig. 5.

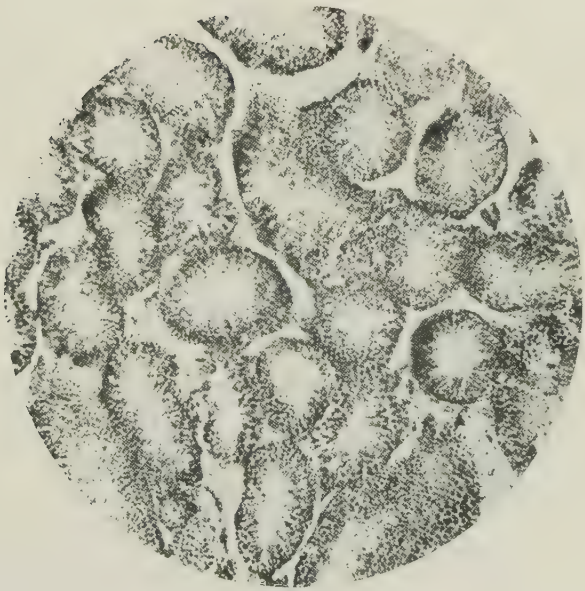

Fig. 6.

Planche III bis.

Fig. 7. — Section microscopique de l'épididyme de l'animal témoin. (Formol. Van Gieson. Gr. : 100. Zeiss.)

Fig. 8. — Aspect microscopique de l'épididyme de l'animal n° 2. Les canaux contiennent des spermies. (Formol. Van Gieson. Gr. : 100. Zeiss.)

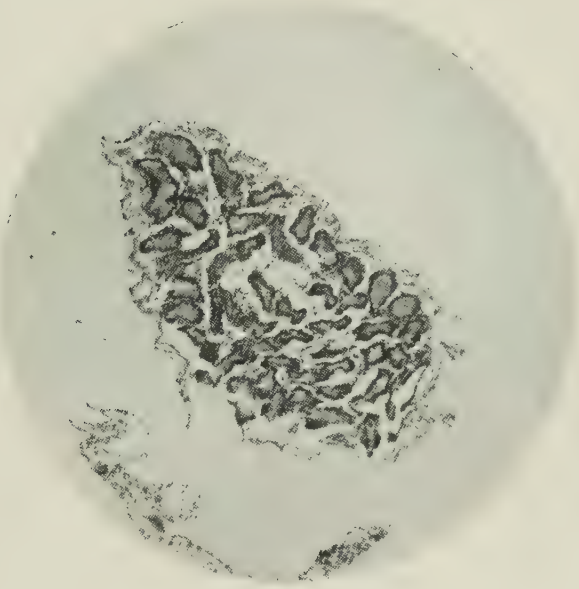

FIG. 7.

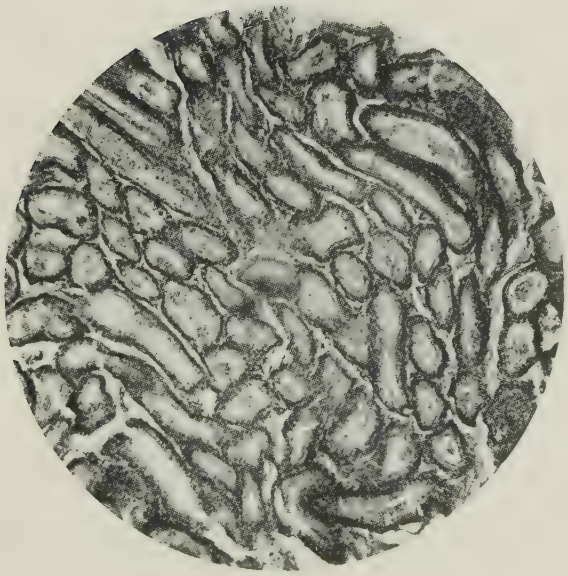

FIG. 8.

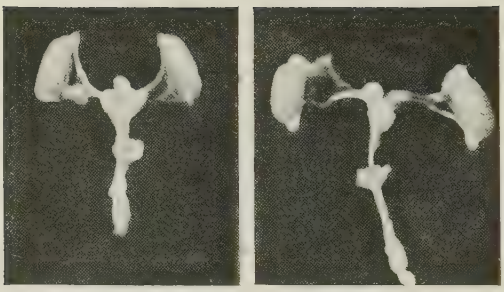

Fig. 9.

Planche IV.

Fig. 9. — A gauche, organes sexuels d'un rat de 24 jours. Témoin.

A droite, organes sexuels augmentés de volume d'un rat injecté avec 2,4 cc. d'urine de géant, sacrifié le 24e jour de sa vie.

Fig. 10. — Section microscopique de la gonade de l'animal témoin de la figure 9. (Formol. Van Gieson. Gr. : 100. Zeiss.)

Fig. 11. — Section microscopique de la gonade de l'animal injecté avec 2,4 cc. d'urine de géant de la figure 9. Augmentation de calibre des canaux séminifères. Spermogénèse. (Formol. Van Gieson. Gr. : 100. Zeiss.)

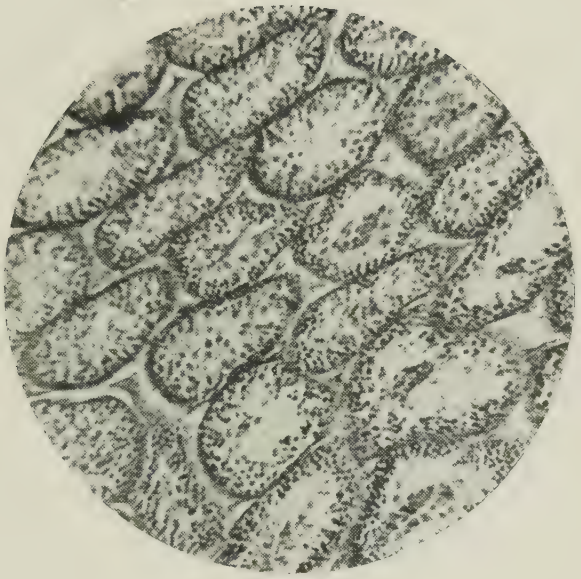

FIG. 10.

FIG. 11.

Planche V.

Fig. 12. — Section microscopique de la gonade d'une souris de 23 jours, injectée avec 1,8 cc. de salive de géant. Présence de préspermides. (Formol. Van Gieson. Gr. : 100. Zeiss.)

Fig. 13. — Section microscopique de l'épididyme d'une souris de 23 jours, injectée avec 1,8 cc. de salive de géant. (Formol. Van Gieson. Gr. : 100. Zeiss.)

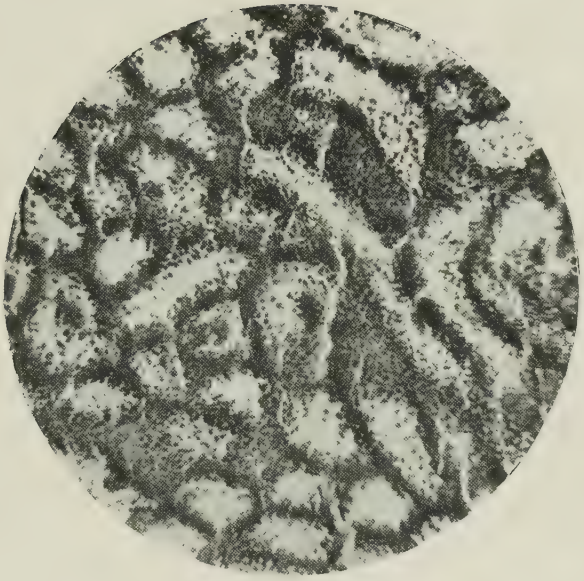

FIG. 12.

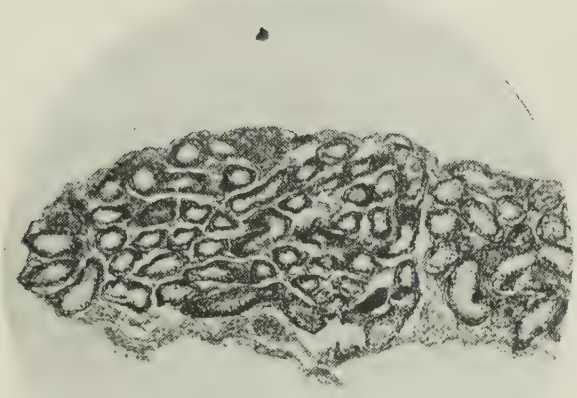

FIG. 13.

Planche VI.

Fig. 14. — Section microscopique de la gonade d'un rat de 25 jours, injecté avec 2,4 cc. d'urine de géant. Disposition irrégulière des spermies. Beaucoup de détritus cellulaires. (Formol. Van Gieson. Gr. : 560. Zeiss.)

Fig. 15. — Section microscopique de la gonade d'une souris de 23 jours, injectée avec 2,4 cc. d'urine de géant. Cellules multinucléées. (Formol. Van Gieson. Gr. : 560. Zeiss.)

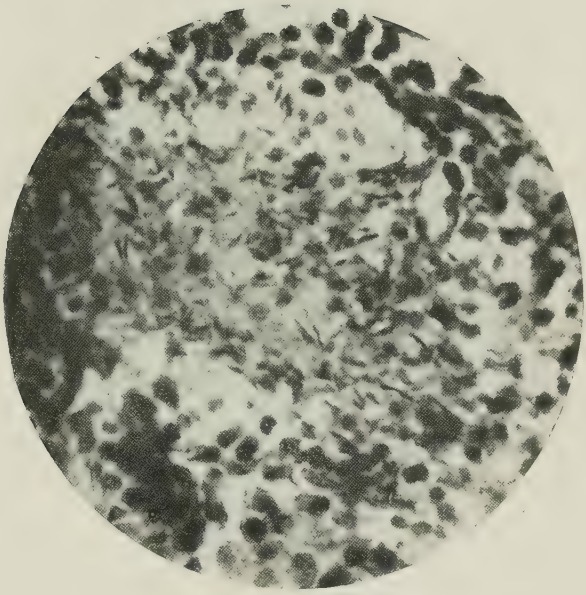

Fig. 14.

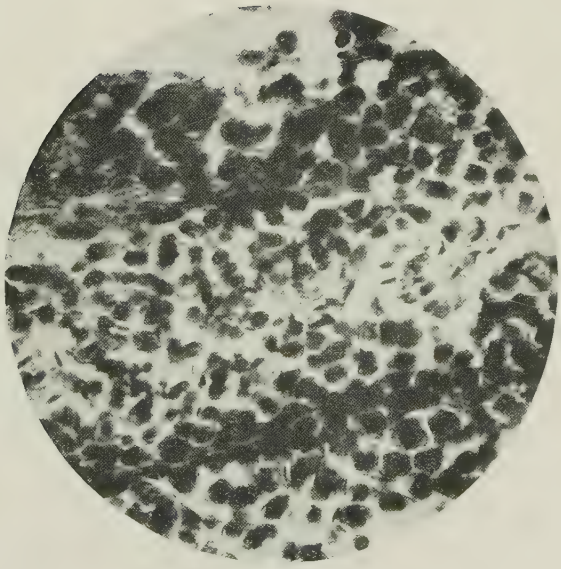

Fig. 15.

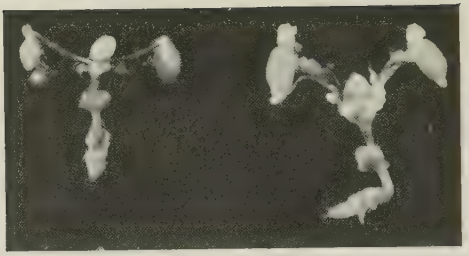

Fig. 16.

Planche VII.

Fig. 16. — A gauche, organes sexuels d'une souris sacrifiée le 23e jour de sa vie. Témoin.

A droite, organes sexuels très augmentés d'une souris injectée avec 2,4 cc. d'urine de géant. Sacrifiée le 23e jour de sa vie.

Fig. 17. — Section microscopique de la gonade de l'animal témoin, de la figure 16. (Formol. Van Gieson. Gr. : 560. Zeiss.)

Fig. 18. — Section microscopique de l'animal injecté avec 2,4 cc. d'urine de géant de la figure 16. Forte augmentation du tissu interstitiel et du calibre des canaux séminifères. (Formol. Van Gieson. Gr. : 560. Zeiss.)

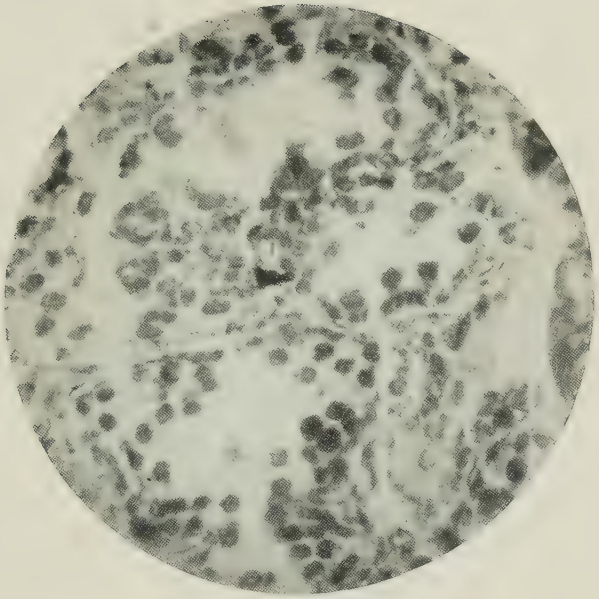

FIG. 17.

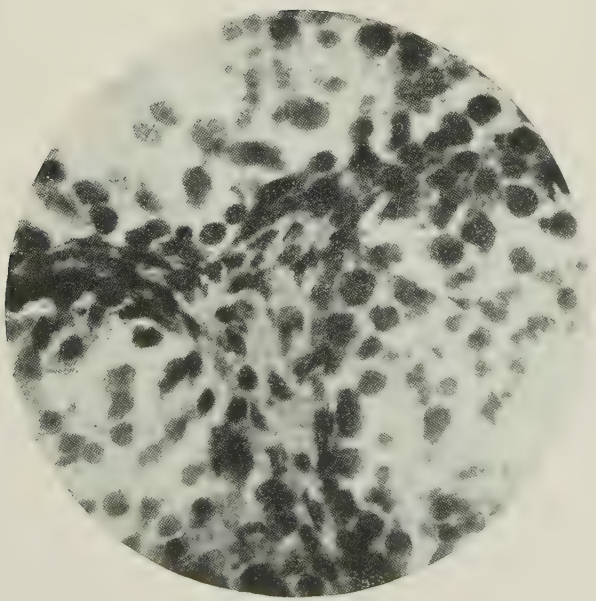

FIG. 18.

Planche VIII.

Fig. 19. — Section microscopique de la gonade d'une souris de 77 jours. Témoin. Canaux séminifères remplis de spermies (Formol. Hémat. Eosine. Gr. : 335.)

Fig. 20. — Section microscopique de la gonade d'une souris de 77 jours, injectée avec 16 cc. de salive de nain. Aspect juvénile. Les canaux séminifères contiennent seulement des cellules indifférenciées, et des spermatogonies. (Formol. Hémat. Eosine. Gr. : 335.)

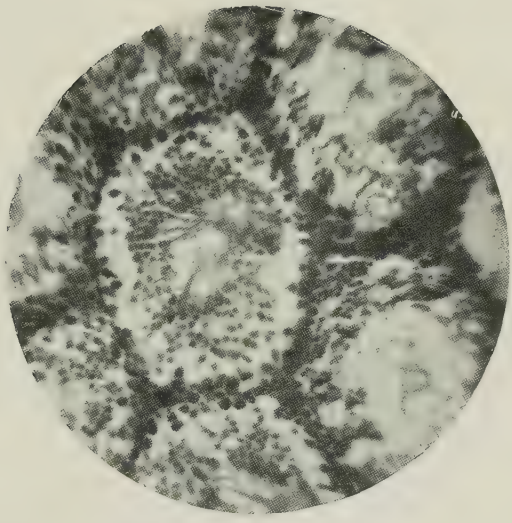

Fig. 19.

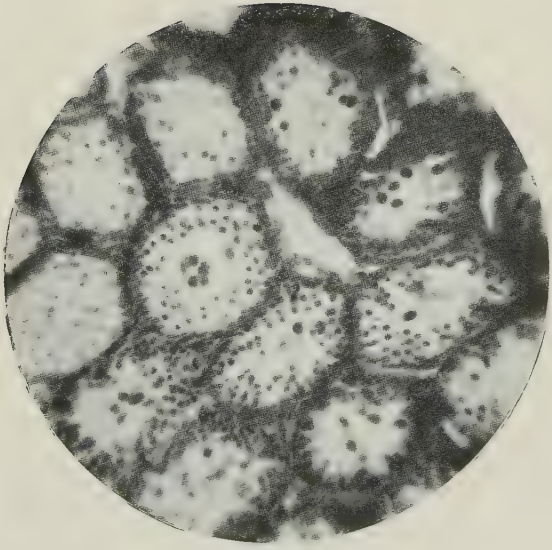

Fig. 20.

Planche IX.

Fig. 21. — Section microscopique de l'épididyme d'une souris de 77 jours. Témoin. Les canaux contiennent beaucoup de spermies. (Formol. Hémat. Eosine. Gr. : 335.)

Fig. 22. — Section microscopique de l'épididyme d'une souris de 77 jours, injectée avec 16 cc. de salive de nain. Aspect juvénile. (Formol. Hémat. Eosine. Gr. : 335.)

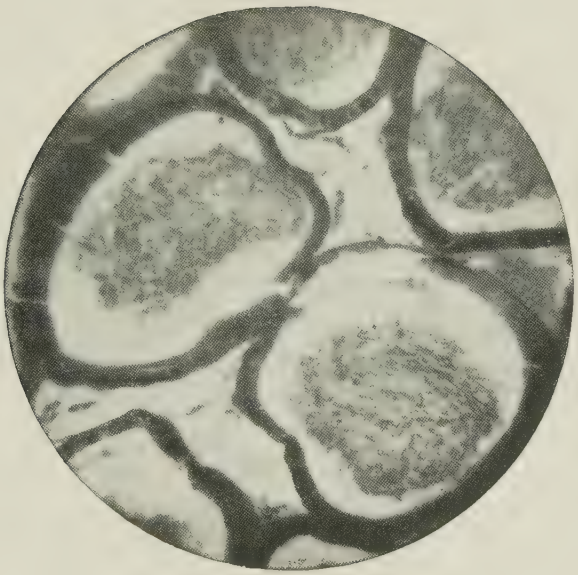

Fig. 21.

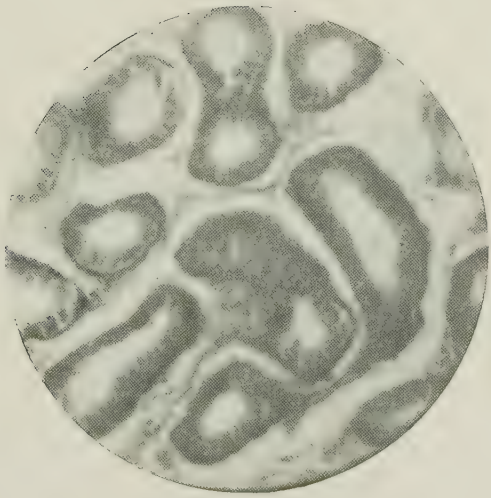

Fig. 22.

Planche X.

Fig. 23. — Section microscopique de la vésicule séminale d'une souris de 77 jours. Témoin. Hyperplasie épithéliale. Cavité distendue par la sécrétion. (Formol. Hémat. Eosine. Gr.: 95)

Fig. 24. — Section microscopique de la vésicule séminale d'une souris de 77 jours injectée avec 16 cc. de salive de nain. Aspect juvénile. (Formol. Hémat. Eosine. Gr. : 95.)

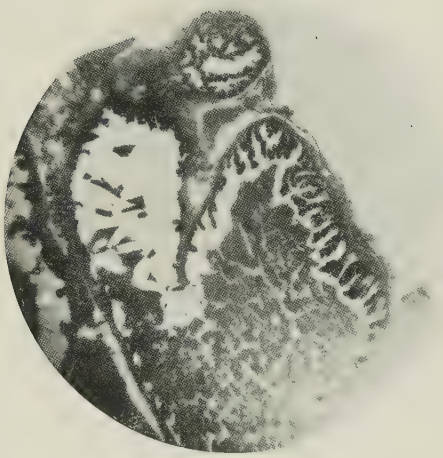

Fig. 23.

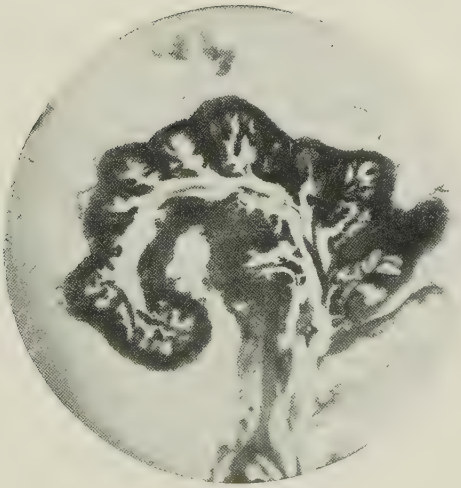

Fig. 24.

Planche XI.

Fig. 25. — Section microscopique du canal déférent d'une souris de 77 jours. Témoin. Dans la cavité, accumulation de spermies. (Formol. Hémat. Eosine. Gr. : 95.)

Fig. 26. — Section microscopique du canal déférent d'une souris de 77 jours, injectée avec 16 cc. de salive de nain. Aspect juvénile. (Formol. Hémat. Eosine. Gr. : 95.)

Fig. 25.

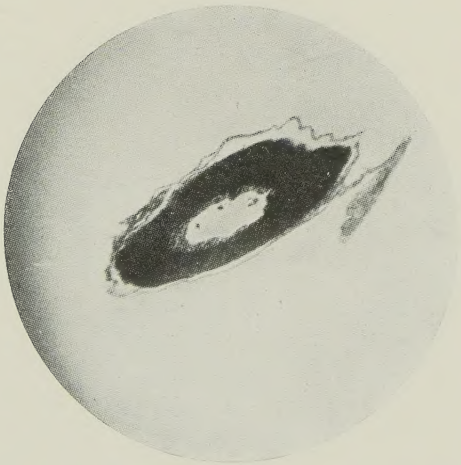

Fig. 26.

Planche XII.

Fig. 27. — Section microscopique de la gonade d'une souris de 77 jours. Témoin. Canaux séminifères remplis de spermies. (Formol. Hémat. Eosine. Gr. : 335.)

Fig. 28. — Section microscopique de la gonade d'une souris de 77 jours, injectée avec 16 cc. de salive de nain. Les canaux séminifères contiennent de rares spermies. (Formol. Hémat. Eosine. Gr. : 335.)

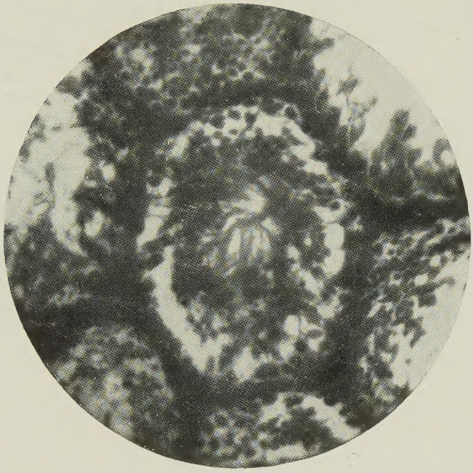

FIG. 27.

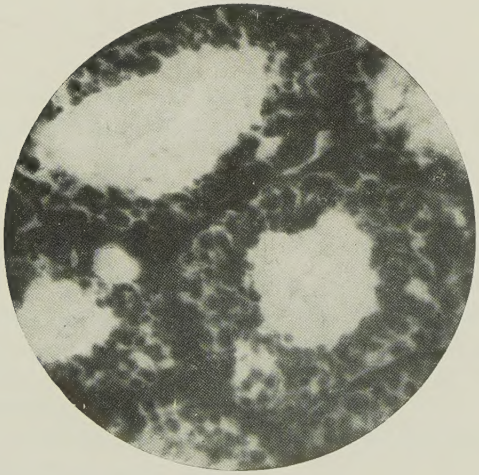

FIG. 28.

Le Gérant : J. CAROUJAT. NIORT. — IMP. TH. MARTIN